



INIBIÇÃO DA PROTEÍNA TRF1: O FIM DA “IMORTALIDADE” DAS CÉLULAS DE CÂNCER?

Laura Raniere Borges dos Anjos Ferreira¹;

Geovana Santana Rodrigues²;

Dr. Rodrigo Silva Santos³;

Instituto de Ciência da Saúde - Faculdade Alfredo Nasser/UNIFAN

lauraraniere@hotmail.com

Resumo: O processo de duplicação do Ácido Desoxirribonucleico (DNA) em células “normais” já é conhecido e sabe-se que a integridade do material genético é favorecida pela existência de regiões específicas, denominadas como telômeros, que se localizam ao fim de cada cromossomo. Essa região, a cada divisão celular, é encurtada e, posteriormente, “reconstruída” por enzimas específicas (Telomerasas) durante inúmeros ciclos, no entanto, em dado momento essa “reconstrução” não é mais fisiologicamente realizada e a célula é, então, encaminhada para um processo de “morte programada” caracterizado como apoptose. As células cancerígenas apresentam um mecanismo que “burla” a inativação da Telomerase e, uma vez contínua, essas regiões teloméricas deixam de ser encurtadas, então as células não são encaminhadas à apoptose, conseqüentemente continuam se proliferando sem limites e, por isso, são consideradas como células imortais. O objetivo deste estudo é revisar estudos bibliográficos que sugerem que a inibição da proteína TRF1 (Telomere Repeat Factor 1), responsável pela regulação da telomerase, pode ser um alvo eficiente contra a imortalidade das células cancerígenas.

Palavras-Chave: Ácido Desoxirribonucleico (DNA), telômeros, telomerase, câncer, Proteína TRF1

1. INTRODUÇÃO

A preservação orgânica, a continuidade, o desenvolvimento da vida e a propagação hereditária estão fundamentadas no processo de replicação que consiste na duplicação ou polimerização da molécula de Ácido Desoxirribonucleico (DNA) de forma que, essa nova molécula originada, apresente as mesmas informações genéticas que a molécula pré-existente (GRIFFITHS *et. al.*, 2013).

Esse fenômeno genético que ocorre na fase S da interfase (no núcleo) é complexo, segue a regra da complementariedade das bases azotadas e o resultado

¹ Graduanda em Biomedicina - ICS/UNIFAN

² Graduanda em Farmácia - FUG

³ Professor e orientador – ICS/UNIFAN

final serão duas novas moléculas de DNA de cadeia dupla idênticas entre si, com uma cadeia original e outra complementar recém sintetizada (semiconservação) (COX; DOUDNA; O'DONNELL, 2012).

O mecanismo de replicação, embora comum a todos os organismos, apresenta grandes diferenças. Em eucariotos, ele é iniciado em pontos internos do genoma (sequências ricas em A-T) a partir do desenrolamento da dupla hélice e, ao formar, essa forquilha de replicação (replication fork) há um avanço bidirecional de forma que, simultaneamente, as duas fitas de DNA vão sendo sintetizadas (GRIFFITHS *et. al.*, 2013).

Essa síntese, para a fita molde (líder), ocorre de maneira contínua (leading strand) no sentido 5' – 3', enquanto que a fita complementar (atrasada) cresce, na direção antiparalela (3' – 5'), pela adição de fragmentos denominados como fragmentos de Okazaki (JUNQUEIRA; CARNEIRO,2012).

Durante esse processo há a participação de várias enzimas, entre elas, a Topoisomerase que promove o desenrolamento da dupla hélice, a Helicase e a SSB (Single Stranded Binding) que separa e mantém abertas essas fitas, a Primase e a DNA polimerase que permitem a condensação dos nucleotídeos precursores, a Ligase que une os vários fragmentos presentes na fita descontínua, no entanto, a complexidade do processo não se restringe meramente a atuação delas (GRIFFITHS *et. al.*, 2013).

Após a retirada do último primer (iniciador), um pequeno trecho codificante não consegue ser copiado em sua totalidade e isso gera uma ameaça à integridade do DNA, pois poderia ocasionar um progressivo encurtamento das informações genéticas que, ao longo de múltiplas replicações, tenderia ao desaparecimento (GRIFFITHS *et. al.*, 2013).

O sucesso para a cópia íntegra desse material torna-se, então, intrínseco e dependente da atuação e interação de uma enzima específica com proteínas que se ligam a extremidade nucleoproteica do cromossomo denominada como Telômeros (RIBEIRO, 2010).

Essa enzima específica, a Telomerase, é uma ribonucleoproteína que usa seu próprio modelo de RNA interno para adicionar uma sequência repetida de bases bem definida, principalmente Guanina, e, a cada detecção de um encurtamento significativo da extremidade cromossômica, ela promove sua alongação com o

objetivo de proteger e impedir a fusão dos terminais cromossômicos e a sua degradação pelo mecanismo de reparo (GÓMEZ *et. al.*, 2014).

A regulação dessa Telomerase é realizada a partir da associação de inúmeras proteínas, entre elas a proteína TRF1 (Telomere Repeat Factor 1), que se ligam ao complexo proteico, ao próprio DNA, a outras proteínas teloméricas ou a outros fatores que compõem a maquinaria de reparo contra danos ao DNA (WU *et. al.*, 2003).

Todo esse processo de reconstituição após alguns ciclos é fisiologicamente interrompido e essas regiões teloméricas vão se tornando, definitivamente, mais curtas até que, para evitar o silenciamento ou a eliminação simultânea de algum gene indispensável para a sobrevivência, rapidamente estas células são encaminhadas para a apoptose (GÓMEZ *et. al.*, 2014).

Em células cancerosas essa interrupção não acontece e a reconstrução dos Telômeros ocorre de modo contínuo garantindo, assim, sua imortalidade e conferindo um alto poder proliferativo (GRIFFITHS *et. al.*, 2013).

O objetivo deste estudo revisar estudos bibliográficos que sugerem que a inibição da proteína TRF1 (Telomere Repeat Factor 1), responsável pela regulação da Telomerase, pode ser um alvo eficiente contra a imortalidade das células cancerígenas.

2. METODOLOGIA

Após a definição do tema foi feita uma busca em bases de dados virtuais em saúde, como Biblioteca Virtual de Saúde, Scielo, Lilacs. Foram utilizados os descritores: Ácido Desoxirribonucleico (DNA), Telômeros, Telomerase, câncer, Proteína TRF1.

Os resultados foram submetidos às leituras mais aprofundadas e, então, foi elaborado do tipo bibliográfico, descritivo, e retrospectivo com análise sistematizada baseada em obras publicadas no período de 2003 a 2015.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nas últimas décadas, o perfil mundial de óbitos tem apresentado uma nova configuração e entre as principais causas estão os diversos tipos de câncer. Estima-

se que, até 2030, surgirão 27 milhões de novos casos e 17 milhões de mortes pela doença em todo o mundo (INCA, 2014).

No Brasil, a situação pode ser considerada uma das mais graves, pois, somente em 2011, as mortes ocasionadas por essa patologia representavam 16,88% e, desde então, houve um aumento expressivo (INCA, 2014).

Toda essa expansão deve-se, em partes, a inúmeras mudanças no estilo de vida e a qualidade para esses pacientes não é muito promissora: enquanto em outros países um paciente tem sobrevida de 12 a 16 anos, no Brasil, o tempo é reduzido consideravelmente para 2 a 4 anos (INCA, 2014).

Paralelo ao crescimento no índice de morte por doenças cancerígenas estão os avanços em pesquisas que sugerem que uma alternativa para inibir a proliferação desordenada e sem limites dessas células seria a desativação da Telomerase.

Segundo este estudo as proteínas shelterinas (do inglês "shelter", proteção) que constituem o complexo proteico unido a região telomérica torna-se, então, um alvo frágil para obtenção de desativação dessa Telomerase (GÓMEZ; ARMANDO; FARINA; GÓMEZ, 2014).

Observou-se que ao bloquear, com uso de um medicamento, a proteína shelterina TRF1 as células cancerosas perderam sua imortalidade, ou seja, não tiveram as regiões teloméricas reconstituídas e, então, foram encaminhadas a apoptose sem causar danos a células "normais" (GÓMEZ; ARMANDO; FARINA; GÓMEZ, 2014).

A escolha da proteína TRF1, entre as outras cinco associadas a região telomérica (TRF2, POT1, TIN2, TPP1, POT1 e RAP1), deve-se ao fato de que essa é considerada essencial na geração de células mães de câncer (YOO; PARK; OH, 2014).

A vantagem desta técnica de inibição da proteína TRF1 em relação aos tratamentos quimioterápicos convencionais dá-se pela baixa toxicidade no organismo já que, em ambos casos, é igualmente funcional (GÓMEZ; ARMANDO; FARINA; GÓMEZ, 2014).

4. CONCLUSÃO

Mediante a situação da expectativa de expansão na incidência de novos casos de câncer, da escassez de tratamentos específicos, das inúmeras consequências psicológicas e, ainda, a precária qualidade de vida para pacientes portadores dessa doença, esse tipo de pesquisa que mostra uma opção de

tratamento e um melhor prognóstico representa, para toda sociedade, um avanço e, também, uma esperança.

Desta forma, a inibição da TRF1 como uma alternativa para interromper a proliferação exacerbada das células cancerígenas é um caminho a ser explorado pelas indústrias farmacêuticas que podem desenvolver novos produtos farmacológicos contra o câncer especialmente aqueles que não apresentam opção terapêutica.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

COX, M.M; DOUDNA, J.A; O'DONNELL, M. **Biologia Molecular – Princípios e Técnicas**. Editora Artmed. 2012.

GRIFFITHS *et. al.*; **Introdução à Genética**. 10ª edição. Editora Guanabara.2013.

GÓMEZ *et. al.*; **Telomerasa y telómero: su estructura y dinámica en salud y enfermedad**. Medicina (B. Aires) vol. 74, nº 1. Ciudad Autónoma de Buenos Aires ene/feb. 2014.

INCA- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA; **Estimativa: Incidência de Câncer no Brasil**. 2014. Disponível <http://www.inca.gov.br/estimativa> acessado em 10 de agosto de 2015.

JUNQUEIRA, L.C; CARNEIRO, J. **Biologia Celular e Molecular**. 8ª edição. Editora Guanabara e Koogan. 2012.

RIBEIRO, J.A; **Clonagem, expressão e purificação da proteína telomérica LaTRF em sistema bacteriano (pMAL)**. TCC apresentado para obtenção de título de Bacharel em Ciência Biomédicas pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. 2010. SP

WU *et. al.* **Telomere dysfunction: A potential cancer predisposition factor**. J Natl Cancer Inst 95: 1211-1218. 2003.

YOO, J.E; PARK, Y.N; **PinX1, a Telomere Repeat –binding Factor 1 (TRF1) - interacting Protein, Maintains Telomere Integrity by Modulating TRF1 Homeostasis, the Processin Which Human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT) Plays Dual Roles***. Journal of Biological Chemistry. Vol. 289, N°. 10, pp. 6886–6898, March 7, 2014.