

## Atuação da telomerase e seus inibidores no câncer de pulmão: uma revisão de literatura

Telomerase and its inhibitors in lung cancer: a literature review

Telomerasa y sus inhibidores en el cáncer de pulmón: una revisión de la literatura

Recebido: 25/07/2023 | Revisado: 08/08/2023 | Aceitado: 09/08/2023 | Publicado: 13/08/2023

### **Gabriela Machado Silveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0378-9855>  
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil  
E-mail: gabrielamachado@unipam.edu.br

### **Bruna Silveira Caixeta**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-4176>  
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil  
E-mail: brunasilveiracaixeta@gmail.com

### **João Gabriel Porto Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9026-8849>  
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil  
E-mail: jgporto@gmail.com

### **Ana Cecília Cardoso de Sousa Mota**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9026-8849>  
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil  
E-mail: anaceciliacs@unipam.edu.br

### **Resumo**

O câncer de pulmão é o segundo mais comum em homens e mulheres no Brasil e o tumor maligno mais comum em todo o mundo, sendo a principal causa de morte relacionada ao câncer mundialmente. As principais razões para o aumento da taxa de incidência são o tabagismo e a poluição do ar (Câncer de Pulmão, n.d.). No entanto, fatores genéticos também abrangem um papel importante na carcinogênese do câncer de pulmão, sendo a telomerase um ponto chave desse processo, juntamente com seu papel na senescência celular. Nesse sentido, este estudo tem como objetivo avaliar como a telomerase e seus inibidores se associam no desenvolvimento do câncer pulmonar. O presente estudo consiste em uma revisão integrativa de literatura sobre atuação da telomerase e seus inibidores no câncer de pulmão, em que utilizou-se a estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome) e realizou-se o cruzamento dos descritores “telômeros”; “câncer”; “câncer de pulmão” em português e em inglês, nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS); National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO). A partir da análise final da íntegra dos 24 artigos devidamente selecionados, foi possível observar que o câncer de pulmão está diretamente relacionado com o comprimento dos telômeros e com a atuação da enzima telomerase. Conclui-se então que, na tentativa de se encontrar o tratamento efetivo do câncer, ainda são necessários novos alvos de estudo sobre a enzima telomerase, juntamente com o acompanhamento dos estudos que já estão em andamento.

**Palavras-chave:** Câncer de pulmão; Telomerase; Telômeros; Senescência celular.

### **Abstract**

Lung cancer is the second most common cancer in men and women in Brazil and the most common malignant tumor worldwide, being the leading cause of cancer-related death worldwide. The main reasons for the increased incidence rate are smoking and air pollution (Câncer de pulmão, n.d.). However, genetic factors also play an important role in lung cancer carcinogenesis, with telomerase being a key point in this process, along with its role in cellular senescence. In this sense, this study aims to evaluate how telomerase and its inhibitors are associated in the development of lung cancer. The present study consists of an integrative literature review on the performance of telomerase and its inhibitors in lung cancer, in which the PICO strategy (Acronym for Patient, Intervention, Comparison and Outcome) was used and the descriptors “telomeres” were crossed; “cancer”; “lung cancer” in Portuguese and English, in the following databases: Virtual Health Library (BVS); National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO). From the final analysis of the full text of the 24 duly selected articles, it was possible to observe that lung cancer is directly related to the length of telomeres and the activity of the enzyme telomerase. It is therefore concluded that, in an attempt to find an effective treatment for cancer, new study targets on the telomerase enzyme are still needed, along with the follow-up of studies that are already in progress.

**Keywords:** Lung cancer; Telomerase; telomeres; Cell senescence.

## Resumen

El cáncer de pulmón es el segundo cáncer más común en hombres y mujeres en Brasil y el tumor maligno más común en todo el mundo, siendo la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en todo el mundo. Las principales razones del aumento de la tasa de incidencia son el tabaquismo y la contaminación del aire (Câncer de Pulmão, n.d). Sin embargo, los factores genéticos también juegan un papel importante en la carcinogénesis del cáncer de pulmón, siendo la telomerasa un punto clave en este proceso, junto con su papel en la senescencia celular. En este sentido, este estudio tiene como objetivo evaluar cómo la telomerasa y sus inhibidores se asocian en el desarrollo del cáncer de pulmón. El presente estudio consiste en una revisión integrativa de la literatura sobre el desempeño de la telomerasa y sus inhibidores en el cáncer de pulmón, en la que se utilizó la estrategia PICO (Acromium for Patient, Intervention, Comparison and Outcome) y se cruzaron los descriptores “telómeros”; "cáncer"; “cáncer de pulmón” en portugués e inglés, en las siguientes bases de datos: Biblioteca Virtual en Salud (BVS); Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed MEDLINE), Biblioteca Científica Electrónica en Línea (SCIELO). Del análisis final del texto completo de los 24 artículos debidamente seleccionados, se pudo observar que el cáncer de pulmón está directamente relacionado con la longitud de los telómeros y la actividad de la enzima telomerasa. Por tanto, se concluye que, en un intento por encontrar un tratamiento eficaz para el cáncer, aún se necesitan nuevas dianas de estudio sobre la enzima telomerasa, así como el seguimiento de los estudios que ya están en curso.

**Palabras clave:** Câncer de pulmón; Telomerasa; Telómeros; Senescencia celular.

## 1. Introdução

O câncer de pulmão, possui proliferação celular descontrolada e alto potencial de metástase (Li, et al., 2018), sendo o segundo tumor mais frequente em homens e mulheres no Brasil, o tumor maligno mais comum em todo o mundo e a principal causa de morte relacionada ao câncer mundialmente (Câncer de pulmão, [s.d.]). A cada ano, aproximadamente 1,6 milhões de pacientes vão a óbito (Storti et al., 2020). Além disso, só no ano de 2018, o câncer de pulmão compreendeu cerca de 12% de todos os cânceres diagnosticados e por volta de 18% de todas as mortes devido ao câncer (Cao et al., 2019).

As principais razões para o aumento da taxa de incidência são o tabagismo e a poluição do ar (Autsavapromporn, N. et al., 2018). No entanto, Barnes et al. (2019) afirmam que fatores genéticos também abrangem um papel importante na carcinogênese do câncer de pulmão, sendo a telomerase um ponto chave desse processo, juntamente com seu papel na senescência celular.

A senescência celular é definida como uma perda progressiva da integridade fisiológica, ocasionando a perda de função de tecidos e órgãos, o desenvolvimento de doenças, como o câncer, aterosclerose, demências e diabetes mellitus tipo 2 e a maior vulnerabilidade para a morte (Silva et al., 2019). Dentro desse conceito, o envelhecimento se distingue de duas maneiras, sendo o envelhecimento cronológico ocasionado pelo decorrer do tempo e o envelhecimento biológico pelos processos celulares no organismo, sendo assim, o melhor critério para avaliar o risco de doenças e maior mortalidade. Dessa forma, o envelhecimento biológico precoce ocorre quando o envelhecimento biológico ultrapassa o cronológico (Moura et al., 2021).

Nesse contexto, existem diversos processos celulares envolvidos na senescência, mas, dentre eles, o encurtamento telomérico se destaca, sendo caracterizado pelo acúmulo de células danificadas e ausência de sua capacidade proliferativa, porém preservando seu metabolismo celular. Consequentemente, os telômeros abaixo de um limiar crítico resultam em instabilidade cromossômica e ativação das vias de resposta ao dano do DNA, resultando em senescência celular e apoptose (McDonough et al., 2018) e assim, inicia-se a produção de um fenótipo secretor alterado (SASP), o qual favorece o aumento da resposta inflamatória no corpo. Desse modo, o encurtamento de telômeros tem grande relevância no estudo do envelhecimento e é considerado um dos biomarcadores mais importantes desse processo (Silva et al., 2019).

Telômeros consistem em uma sequência repetida de hexanucleotídeos TAA GGG nos extremos do DNA e atuam protegendo sua integridade (Córdoba-Lanús et al., 2021). No entanto, a cada ciclo de mitose, o DNA não se replica integralmente, sendo perdidos pequenos fragmentos dessa região ao longo do tempo e de seu processo replicativo, o que gera um encurtamento progressivo dessa região. Esse processo é conhecido como senescência de replicação ou limite de Hayflick e

limita a capacidade proliferativa das células, levando à senescência e apoptose. (Silva et al., 2019).

A senescência de replicação, no entanto, sofre reparação da enzima telomerase, que possui o papel de gerar estabilidade cromossômica de células que possuem alto limiar proliferativo, tais como as tumorais. A telomerase é composta por duas unidades essenciais: a transcrição reversa da telomerase (TERT) e a RNA telomerase (TR), responsáveis por adicionar novas repetições de DNA aos telômeros após as divisões celulares. Todavia, os telômeros não são alongados em sua totalidade, apenas uma parte é incluída no processo, o que gera o encurtamento ao longo dos anos. Ademais, a telomerase tem ação amplificada em resposta aos estressores e, associada a mutações genéticas, o processo de encurtamento telométrico é amplificado e antecipado, sendo assim associado a predisposição cancerígena, com relação de causalidade entre as mesmas.

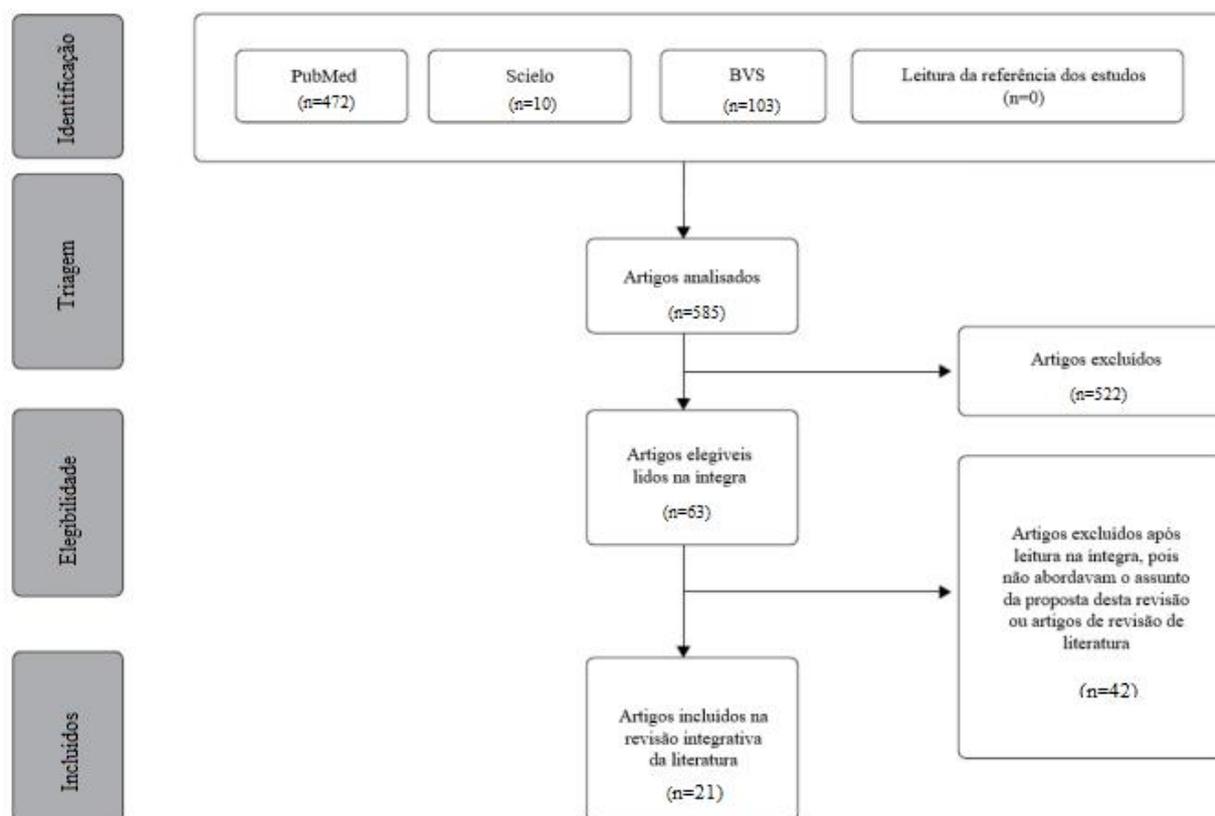
Diante do exposto, esse trabalho justifica-se pela necessidade em apresentar as problemáticas que envolvem os contribuintes genéticos e o câncer de pulmão; e tem como objetivo avaliar como a telomerase e seus inibidores se associam no desenvolvimento do câncer pulmonar.

## **2. Metodologia**

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa de literatura sobre atuação da telomerase e seus inibidores no câncer de pulmão. A busca foi realizada no mês de julho de 2022. Foram considerados estudos publicados no período compreendido entre 2016 e 2022. Para elaboração da questão da pesquisa da revisão integrativa, utilizou-se a estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome), conforme expõe Araújo (2020). Assim, a questão de pesquisa delimitada foi “Como a telomerase influencia no desenvolvimento do câncer de pulmão e como o uso de seus inibidores podem ser utilizados no tratamento hospitalar desses pacientes?”. Nela, temos P = pacientes (com câncer de pulmão); I = uso de inibidores da telomerase; C = nenhuma intervenção e O = tratamento hospitalar. A partir do estabelecimento das palavras-chave da pesquisa, foi realizado o cruzamento dos descritores “telômeros”; “câncer”; “câncer de pulmão” em português e em inglês, nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS); National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO). A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores.

Foram encontrados 585 artigos, dos quais foram lidos os títulos e resumos daqueles publicados entre os anos de 2016 e 2022, com texto completo, e no idioma português ou inglês. Sendo desses, selecionados 63 artigos para a leitura na íntegra. Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, sendo excluídos aqueles estudos que não obedeceram aos critérios de inclusão supracitados. Após leitura criteriosa das publicações, 39 artigos não foram utilizados devido aos critérios de exclusão. Dessa forma, 21 artigos foram selecionados para a análise final e construção da revisão bibliográfica acerca do tema. A Figura 1 ilustra esses procedimentos realizados para a seleção do material.

**Figura 1** - Etapas do processo de seleção dos artigos.



Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

### 3. Resultados e Discussão

A partir da análise final da íntegra dos 21 artigos devidamente selecionados, atendendo às variáveis e aos objetivos do estudo (Figura 1), foi possível observar que o câncer de pulmão está diretamente relacionado com o comprimento dos telômeros e com a atuação da enzima telomerase.

A tabela a seguir (Quadro 1) foi construída de modo a simplificar as principais informações e proporcionar melhor visualização de cada estudo utilizado.

**Quadro 1** - conteúdo dos artigos incluídos na revisão.

Autor/ano	Título	Conclusão
Autsavapromporn, N. et al. (2018)	Short Telomere Length as a Biomarker Risk of Lung Cancer Development Induced by High Radon Levels: A Pilot Study.	O comprimento dos telômeros é significativamente menor em pacientes com câncer de pulmão do que em não-fumantes saudáveis.
Barnes, P. J. et al. (2019)	Cellular Senescence as a Mechanism and Target in Chronic Lung Diseases.	A senescência celular pode resultar em novos tratamentos para doenças pulmonares crônicas
Batenburg, A. A. van. et al. (2021)	Telomere shortening and DNA damage in culprit cells of different types of progressive fibrosing interstitial lung disease.	Telômeros específicos e danos no DNA podem ajudar a discriminar entre os diferentes fatores de fibrogênese.
Cao, X. et al. (2019)	Mendelian randomization study of telomere length and lung cancer risk in East Asian population.	Telômeros mais longo aumenta o risco de câncer de pulmão. Alterações causadas por telômeros longos podem desempenhar um papel importante na carcinogênese pulmonar.

Córdoba-Lanús, E. et al. (2021)	Telomere length dynamics over 10-years and related outcomes in patients with COPD.	Este estudo prospectivo mostra uma associação entre encurtamento acelerado dos telômeros e progresso piora significativa das trocas gasosas pulmonares, hiperinsuflação pulmonar e afecção extrapulmonar em pacientes com DPOC. Os telômeros persistentemente mais curtos durante esse tempo de observação aumentam o risco de mortalidade por todas as causas.
Doherty, J. A. et al. (2018)	Telomere Length and Lung Cancer Mortality among Heavy Smokers.	O comprimento dos telômeros está associado ao aumento do risco de morte por cancer de pulmão não pequenas células.
Doherty, J. A. et al. (2018)	Nested case-control study of telomere length and lung cancer risk among heavy smokers in the $\beta$ -Carotene and Retinol Efficacy Trial.	O comprimento longo dos telômeros antes do diagnóstico é associado ao risco de adenocarcinoma pulmonar.
Ferreira, A. M. et al. (2019)	Fisiopatologia dos telômeros.	Em câncer associado a telômeros longos, a inibição da telomerase poderá ser eficaz na sua prevenção e/ou tratamento
Feurstein, S. et al. (2020)	Telomere biology disorder prevalence and phenotypes in adults with familial hematologic and/or pulmonary presentations.	Características autoimunes foram observadas em várias desordens teloméricas.
Frink, R. E. et al. (2016)	Telomerase inhibitor imetelstat has preclinical activity across the spectrum of non-small cell lung cancer oncogenotypes in a telomere length dependent manner.	Imetelstat tem eficácia contra câncer de pulmão não pequenas células e os telômeros curtos são bons biomarcadores para o tratamento
Hu, K. et al. (2021)	Integrated evaluation of telomerase activation and telomere maintenance across cancer cell lines.	As linhas celulares mutantes do promotor TERT sugerem um estado epigenético global cooperativo na reativação de telomerase.
Kan, G. et al. (2021)	Inhibition of DKC1 induces telomere-related senescence and apoptosis in lung adenocarcinoma.	A regulação negativa de DKC1 pode induzir a senescência e apoptose celular relacionadas aos telômeros.
Li, J. et al. (2018)	Leukocyte Telomere Length and Clinical Outcomes of Advanced Lung Adenocarcinoma Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors Treatment.	Potencial clínico do comprimento dos telômeros de leucócitos como um novo biomarcador
Li, Y. et al. (2019)	Functional polymorphisms on chromosome 5p15.33 disturb telomere biology and confer the risk of non-small cell lung cancer in Chinese population†.	rs7726159-A aumentou a transcrição TERT através da mediação da ligação MYC específica do alelo. A variante funcional rs7726159 confere suscetibilidade ao câncer de pulmão pode afetar a ligação do MYC e induzir o alongamento dos telômeros,
Mcdonough, J. E. et Al. (2018)	A role for telomere length and chromosomal damage in idiopathic pulmonary fibrosis.	O comprimento dos telômeros e os danos cromossômicos estão envolvidos com danos cromossômicos associados a alterações patológicas na estrutura do tecido
Moura, H. F. M. et Al. (2021)	Envelhecimento Celular Precoce em Indivíduos com Transtorno por uso de Álcool ou Cocaína/Crack.	A presença de trauma esteve associada a telômeros mais curtos.
Nguyen, M. T. et Al. (2019)	Telomere length and lung function in a population-based cohort of children and mid-life adults.	O comprimento mais curto dos telômeros mostrou associações moderadas com parâmetros de fluxo de ar.
Ruiz, A. et Al. (2022)	Telomere Shortening and Its Association with Cell Dysfunction in Lung Diseases.	O encurtamento telomérico é um processo chave com alto potencial para ser utilizado como alvo para modular doenças pulmonares.
Silva, L. D. G. Da. et Al. (2019)	A inibição da telomerase em oncócitos: o fim da imortalidade celular.	Terapias que promovem disfunções nos telômeros para dificultar o acesso da enzima ao substrato telomérico, demonstram ser capazes de induzir resposta de dano ao DNA e morte celular mais rápida
Storti, C. B. et Al. (2020)	Telomere-associated genes and telomeric lncRNAs are biomarker candidates in lung squamous cell carcinoma (LUSC).	Os telômeros são significativamente desregulados no Câncer Pulmonar Não Pequenas Células (NSCLC), sendo um potencial biomarcador nesse processo.

Xue, Y. et al. (2020)	Shortened telomere length in peripheral blood leukocytes of patients with lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease in a high indoor air pollution region in China.	Há correlação entre CA de pulmão e DPOC com o encurtamento do comprimento dos telômeros em leucócitos do sangue periférico
-----------------------	--	--

Fonte: Bases de dados selecionadas pelos autores (2023).

Os telômeros são complexos DNA-proteína que atuam como um tampão no encurtamento do DNA, protegendo assim a informação genética do genoma (Batenburg et al., 2021). Eles cobrem as extremidades dos cromossomos, as quais contém milhares de repetições de nucleotídeos, que estabilizam as extremidades dos cromossomos e impede as quebras de DNA, a degradação enzimática e as fusões cromossômicas, protegendo, assim, a informação genética do genoma (Doherty et al., 2018). Nesse sentido, processos como a replicação incompleta do DNA e o estresse oxidativo, que podem estar presentes nas divisões celulares consecutivas, resultam em telômeros que são cada vez menores (Hu et al., 2021). Dessa forma, os telômeros que possuem baixo limiar crítico, geram instabilidade cromossômica e ativam vias de resposta que induzem dano do DNA, desencadeando senescência celular e apoptose. Esse processo contribui para o surgimento de diferentes doenças pulmonares, como o enfisema, a fibrose pulmonar idiopática, a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e o câncer de pulmão. (Xue et al., 2020).

Os telômeros criticamente curtos podem cursar com instabilidade cromossômica, o que permite alterações genéticas em favor da carcinogênese, sendo este processo acelerado por estresse oxidativo cumulativo e inflamação (Doherty et al., 2018). Por outro lado, o descontrole de atrito dos telômeros eventualmente desencadeia a interrupção do crescimento e a senescência e, quando ocorre um encurtamento adicional, gera-se, não só uma quebra cromossômica aguda, como também a morte celular. Logo, o encurtamento ilimitado dos telômero atua como uma barreira no curso do desenvolvimento do tumor (Hu et al., 2021).

Diante desse conflito, destacou-se outro avaliador da senescência celular, além do comprimento dos telômeros, o comprimento dos telômeros nos leucócitos do sangue periférico, o qual é frequentemente usado como substituto para o comprimento dos telômeros em outros tecidos. O mecanismo por trás desse avaliador em casos de câncer de pulmão está associado ao aumento dos níveis locais e sistêmicos de estresse oxidativo e inflamação nas vias aéreas (Xue et al., 2020).

Dessa forma, muitas doenças inflamatórias revelaram estar associadas a redução do tamanho dos telômeros nos leucócitos do sangue periférico, particularmente devido ao encurtamento por estresse oxidativo e danos ao DNA induzidos por inflamação. Os mecanismos que envolvem o desgaste dos telômeros induzidos por estresse oxidativo e citocinas inflamatórias são complexos, incluindo indução de disfunção dos telômeros, interação com o complexo de telômeros e regulação da atividade da telomerase, uma transcriptase reversa que adiciona repetições teloméricas nas extremidades dos cromossomos para manter o comprimento dos telômeros (Xue et al., 2020).

A telomerase manifesta-se em aproximadamente 90% de todos os cânceres, abrangendo, sobretudo, o câncer de pulmão (Frink et al., 2016). Nesse sentido, a reativação dessas enzimas em células tumorais é um dos dispositivos utilizados para enganar o curso natural de envelhecimento celular e de apoptose. Em decorrência disso, os telômeros dessas células se alongaram continuamente e elas se replicaram de modo ininterrupto (Silva et al., 2019). Nesse contexto, a telomerase não é expressa em células somáticas normais, tornando-se um alvo atraente para a terapia do câncer. Os dois componentes dessa transcriptase são TERT, uma transcriptase reversa localizada nas extremidades dos telômeros e TR, um RNA que possui um modelo de telômero, sendo usado pela transcriptase reversa a fim de contrabalancear as perdas no processo de replicação final (Frink et al., 2016).

O gene TERT, tanto se relaciona com o telômero do cromossomo 5p, quanto possui a capacidade de autorregulação no que diz respeito ao comprimento dos telômeros (Doherty et al., 2018). Nessa perspectiva, o cromossomo 5p, possui um

*locus* de suscetibilidade para câncer de pulmão, devido à presença e atividade da sua variante funcional, a rs7726159-A (Feurstein et al., 2020). Em decorrência disso, há o aumento da transcrição do gene TERT por uma ligação com a proteína MYC, a qual é envolvida na regulação do ciclo celular e, conseqüentemente, induz o alongamento dos telômeros, o que contribui para o maior potencial tumorigênico. Ademais, o cromossomo 13q também é de interesse, visto que contém o gene RB1 do checkpoint do ciclo celular e esses genes quando são desativados no processo em questão, permitem que células avariadas não entrem no processo de senescência, o que pode culminar na proliferação celular concomitante com a conservação dos telômeros (Li et al., 2019).

Além da telomerase e seus componentes, há uma família de RNAs contendo repetição telomérica (TERRA), os quais se mostraram de grande importância para o reconhecimento da telomerase e para a manutenção da estabilidade dos telômeros. O TERRA é encontrado através de exossomo e também de forma livre de células, a fim de promover a comunicação celular, ativar a resposta imune inata e assim estimular a secreção de certos fatores e citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina (IL)-6 e C-X-C quimiocina 10 (CXCL10). Assim, o TERRA pode ser uma ferramenta útil para induzir um microambiente inflamatório específico durante as doenças respiratórias, principalmente aquelas onde há uma alternância entre o ambiente pró e anti-inflamatório, como no câncer (Ruiz et al., 2021).

Desse modo, nota-se que as células pré-cancerosas normalmente têm telômeros muito curtos e um crescimento favorecido por um ambiente inflamatório, assim precisam contornar a senescência e a crise para continuar a proliferação celular. Um subconjunto de células pré-cancerosas deve ativar a telomerase para se tornar capaz de um potencial de crescimento estendido e, além disso, as células-tronco cancerígenas precisam da telomerase para sua função contínua. Assim, a inibição direcionada da telomerase em células cancerígenas deve levar a telômeros curtos, ocasionando a senescência ou morte celular em células tumorais. Concomitantemente, pode-se combinar a quimioterapia ou a terapia direcionada e as células não cancerosas sofreram efeitos colaterais menores (Frink et al., 2016).

Além disso, o comprimento mais curto dos telômeros indica envelhecimento celular, e a senescência dos linfócitos pode levar ao aumento da reação autoimune, infecção, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, o que acaba por promover inflamação crônica (Nguyen et al., 2019). O encurtamento dos telômeros pode acelerar as células em atingir seu limite de Hayflick e entrar em crise, contribuindo para um risco aumentado de carcinogênese, o que corrobora com a tese da relação entre o tamanho dos telômeros e o câncer de pulmão (Xue et al., 2020). Nesse sentido, um grande estudo de caso-controle e uma análise agrupada de três estudos de caso-controle aninhados relataram que o comprimento mais longo dos telômeros está associado ao aumento do risco. Portanto, o comprimento dos telômeros e seus determinantes genéticos devem ser considerados em modelos de estratificação de risco de câncer de pulmão (Doherty et al., 2018).

Dessa forma, a relação entre telômero e telomerase representa um importante indicador para se estabelecer estratégias de tratamento (Ferreira et al., 2019). De acordo com Kan et al. (2021), a desativação da enzima telomerase é de grande importância para a terapia do câncer, uma vez que a atividade dessa enzima não é vista em grande parte dos tecidos normais e que aproximadamente 90% dos tumores humanos, dentre eles o câncer de pulmão, manifestam reativação da telomerase. Assim, as estratégias que visam a inibição da telomerase tem o objetivo de impedir formação do complexo ativo telomerasico ao inibir a associação de suas subunidades. Seguindo esse pensamento, vários inibidores de moléculas da telomerase foram desenvolvidos, dentre eles, se destacam o Imetelstat, conhecido também como GRN163L e o BIBR153222.

Frink et al. (2016) define o Imetelstat como:

“Um inibidor da telomerase que retarda o crescimento do tumor e resulta no encurtamento dos telômeros *in vivo* de uma maneira dependente do comprimento dos telômeros. Ele se liga ao componente modelo de RNA TR da telomerase impedindo a telomerase de alongar os telômeros. É um tiofosforamidato de 13-meros N3'P5' sintético conjugado com lipídios.”

Os autores ainda reiteram que estudos pré-clínicos anteriores mostraram a eficácia do imetelstat em câncer de pulmão, sendo testado em 14 ensaios clínicos. Entretanto, os estudos relataram que o tratamento prolongado é necessário para se obter os resultados procurados, ou seja, o encurtamento progressivo dos telômeros com a divisão celular contínua e eventual senescência ou morte celular.

Silva et al. (2019) complementa que, de maneira semelhante ao mecanismo do Imetelstat, o BIBR 1532 também impede a montagem da telomerase, porém faz isso, ao se ligar ao domínio TERT, interrompendo a associação TERT-RNA. Diante disso, ensaios clínicos com ambos os inibidores demonstraram que a telomerase é um alvo viável contra a imortalidade celular, contudo, o longo tempo necessário para executar o tratamento eficaz continua sendo um ponto a se analisar mais profundamente, visto a alta capacidade de proliferação e metástases dos oncócitos. Por outro lado, observou-se uma concordância entre os estudos já realizados, em que o uso dos inibidores parece ser mais eficaz, por disparar resposta de dano ao DNA e morte celular mais rápida.

#### 4. Conclusão

Diante do exposto, é possível concluir que o câncer de pulmão é uma das principais causas de morte e há um aumento significativo da taxa de sobrevida nos pacientes detectados precocemente. Logo, faz-se necessárias intervenções que alterem o curso dessa doença, dentre elas o encurtamento dos telômeros e a desativação da telomerase em células cancerígenas. Contudo, há ainda desafios para que essa terapia seja feita de modo eficaz, como o longo tempo de tratamento.

Nesse sentido, na tentativa de ir de encontro a essa problemática, é extremamente relevante explorar novos marcadores para diagnóstico e prognóstico de precisão relacionados ao câncer de pulmão. Os conhecimentos já evidenciados, são imprescindíveis para que cada vez mais se tenha conhecimento no que diz respeito a atuação da telomerase e seus inibidores no câncer de pulmão.

Conclui-se então que, na tentativa de se encontrar o tratamento efetivo do câncer, sejam necessários trabalhos futuros que evidenciem novos alvos de estudo sobre a enzima telomerase, juntamente com o acompanhamento dos estudos que já estão em andamento. Assim, torna-se possível a evolução do tratamento oncológico e melhora do prognóstico dos pacientes afetados por essa doença.

#### Referências

- Araújo, W. C. O. (2020). Recuperação da informação em saúde: construção, modelos e estratégias.
- Autsavapromporn, N., Klunklin, P., Threeratana, C., Tuntiwachapikul, W., Hosoda, M., & Tokonami, S. (2018). Short telomere length as a biomarker risk of lung cancer development induced by high radon levels: A pilot study. *International journal of environmental research and public health*, 15(10), 2152.
- Barnes, P. J., Baker, J., & Donnelly, L. E. (2019). Cellular senescence as a mechanism and target in chronic lung diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 200(5), 556-564.
- van Batenburg, A. A., Kazemier, K. M., van Oosterhout, M. F., van der Vis, J. J., Grutters, J. C., Goldschmeding, R., & van Moorsel, C. H. (2021). Telomere shortening and DNA damage in culprit cells of different types of progressive fibrosing interstitial lung disease. *ERJ Open Research*, 7(2).
- Cao, X., Huang, M., Zhu, M., Fang, R., Ma, Z., Jiang, T., ... & Hu, Z. (2019). Mendelian randomization study of telomere length and lung cancer risk in East Asian population. *Cancer Medicine*, 8(17), 7469-7476.
- Córdoba-Lanús, E., Cazorla-Rivero, S., García-Bello, M. A., Mayato, D., Gonzalvo, F., Ayra-Plasencia, J., & Casanova, C. (2021). Telomere length dynamics over 10-years and related outcomes in patients with COPD. *Respiratory Research*, 22, 1-9.
- Doherty, J. A., Grieshober, L., Houck, J. R., Barnett, M. J., Tapsoba, J. D. D., Thornquist, M., & Chen, C. (2018). Telomere length and lung cancer mortality among heavy smokers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 27(7), 829-837.
- Doherty, J. A., Grieshober, L., Houck, J. R., Barnett, M. J., De Dieu Tapsoba, J., Thornquist, M. D., & Chen, C. (2018). Nested case-control study of telomere length and lung cancer risk among heavy smokers in the  $\beta$ -Carotene and Retinol Efficacy Trial. *British Journal of Cancer*, 118(11), 1513-1517.
- Ferreira, A. M. P. D. S. D. C. (2019). *Fisiopatologia dos telômeros* (Doctoral dissertation).

Feurstein, S., Adegunsoye, A., Mojsilovic, D., Vij, R., West DePersia, A. H., Rajagopal, P. S., & Churpek, J. E. (2020). Telomere biology disorder prevalence and phenotypes in adults with familial hematologic and/or pulmonary presentations. *Blood Advances*, 4(19), 4873-4886.

Frink, R. E., Peyton, M., Schiller, J. H., Gazdar, A. F., Shay, J. W., & Minna, J. D. (2016). Telomerase inhibitor imetelstat has preclinical activity across the spectrum of non-small cell lung cancer oncogenotypes in a telomere length dependent manner. *Oncotarget*, 7(22), 31639.

*Câncer de pulmão*. INCA - Instituto Nacional de Câncer. <https://www.inca.gov.br/assuntos/cancer-de-pulmao>

Hu, K., Ghandi, M., & Huang, F. W. (2021). Integrated evaluation of telomerase activation and telomere maintenance across cancer cell lines. *ELife*, 10. <https://doi.org/10.7554/elife.66198>

Forero, R., Nahidi, S., De Costa, J., Mohsin, M., Fitzgerald, G., Gibson, N., McCarthy, S., & Aboagye-Sarfo, P. (2018). Application of four-dimension criteria to assess rigour of qualitative research in emergency medicine. *BMC Health Services Research*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12913-018-2915-2>

Li, J; Zhang, L; Zhu, H; Pan, W; Zhang, N; Li, Y; Yang, M. (2018). Leukocyte Telomere Length and Clinical Outcomes of Advanced Lung Adenocarcinoma Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors Treatment. *Dna And Cell Biology*, 37(11), 903-908.

Li, Y., Cheng, X., Shen, N., Deng, L., Luo, X., Yuan, P., Ji, Z., Li, J., & Cheng, L. (2019). Functional polymorphisms on chromosome 5p15.33 disturb telomere biology and confer the risk of non-small cell lung cancer in Chinese population. 58(6), 913-921. <https://doi.org/10.1002/mc.22980>

McDonough, J. E., Martens, D. S., Tanabe, N., Ahangari, F., Verleden, S. E., Maes, K., Verleden, G. M., Kaminski, N., Hogg, J. C., Nawrot, T. S., Wuyts, W. A., & Vanaudenaerde, B. M. (2018). A role for telomere length and chromosomal damage in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Research*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0838-4>

Moura, H. F. (2021). Envelhecimento celular precoce em indivíduos com transtorno por uso de álcool ou cocaína/crack. [www.lume.ufrgs.br/handle/10183/224417](http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/224417)

Nguyen, M T; Saffery, R; Burgner, D; Lycett, K; Vryer, R; Grobler, A; Dwyer, T; Ranganathan, S; & Wake, M. (2019). Telomere length and lung function in a population-based cohort of children and mid-life adults. *Pediatric Pulmonology*, 54(12), 2044-2052 <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.24489>.

Ruiz, A., Flores-Gonzalez, J., Buendia-Roldan, I., & Chavez-Galan, L. (2021). Telomere Shortening and Its Association with Cell Dysfunction in Lung Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), 425. <https://doi.org/10.3390/ijms23010425>

Silva, L. D. G. da, Cunha, D. D. O., Cordeiro, J. A. B. L., Passos, X. S., Ataide, F. S., Vilanova-Costa, C. A. S. T., & Silva, A. M. T. C. (2019). A inibição da telomerase em oncócitos: o fim da imortalidade celular. *Revista Brasileira Militar de Ciências*, 5(12). <https://doi.org/10.36414/rbmc.v5i12.12>

Storti, C. B., de Oliveira, R. A., de Carvalho, M., Hasimoto, E. N., Cataneo, D. C., Cataneo, A. J. M., De Faveri, J., Vasconcelos, E. J. R., dos Reis, P. P., & Cano, M. I. N. (2020). Telomere-associated genes and telomeric lncRNAs are biomarker candidates in lung squamous cell carcinoma (LUSC). *Experimental and Molecular Pathology*, 112, 104354. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2019.104354>

Xue, Y., Guo, X., Huang, X., Zhu, Z., Chen, M., Chu, J., Yang, G., Wang, Q., & Kong, X. (2020). Shortened telomere length in peripheral blood leukocytes of patients with lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease in a high indoor air pollution region in China. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 858-860, 503250. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2020.503250>