



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

PERSPECTIVA DA LONGEVIDADE

DAVID PETER HARDING

João Pessoa - PB

2016

DAVID PETER HARDING

PERSPECTIVAS DA LONGEVIDADE

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia, da Universidade Federal da Paraíba – UFPB, com requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Eleonidas Moura Lima

João Pessoa - PB

2016

H263p Harding, David Peter.

Perspectivas da longevidade / David Peter Harding. - - João Pessoa, 2016.

39f. -

Orientador: Eleonidas Moura Lima.


Monografia (graduação) – UFPB/CCS.

DAVID PETER HARDING

PERSPECTIVAS DA LONGEVIDADE

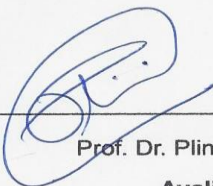
Aprovado em: 22/06/2016.

BANCA EXAMINADORA:



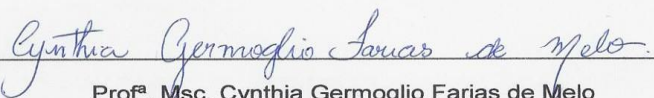
Prof. Dr. Eleonidas Moura Lima

Orientador



Prof. Dr. Plinio Dela Torre

Avaliador



Profª. Msc. Cynthia Germoglio Farias de Melo

Avaliadora

RESUMO

A medicina moderna tem avançada muito nos últimos vinte anos, e se senescência como um processo biológico em si pode ser abrandado, interrompido ou mesmo revertido, tem tornado objeto de especulação científica e pesquisa atual. Há vários grupos de pesquisa nas esferas públicas e privadas que vem tentando abordar essas questões. Estudos mostraram que os danos estocásticos do DNA acumula-se no cérebro, músculo, fígado, rim e em células estaminais de longa duração. A principal fonte desses danos ao DNA são as espécies reativas de oxigênio produzidas como subprodutos do metabolismo celular normal e leva o organismo a modificações celulares que estão associados com o envelhecimento, e eventual morte. Danos acumulados ao DNA são a causa mais provável do declínio na expressão gênica e perda da capacidade funcional observada com o aumento da idade. Entretanto, restrição calórica em mamíferos é associada com uma diminuição nos danos oxidativos ao DNA. Também a capacidade de reparo do DNA é claramente correlacionada com longevidade. O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão do estado atual da ciência da longevidade, em caráter teórica, exploratório e descritivo. As dimensões sociais resultantes serão deixadas para o leitor.

Palavras-chaves: Longevidade; Inflamação; ROS; Envelhecimento Biológico; Senescência celular; Telômeros; Pleiotropia antagônico; Restrição calórica.

ABSTRACT

Modern medicine has greatly advanced in the last twenty years, and whether senescence as a biological process itself can be slowed, stopped or even reversed, has become the subject of scientific speculation and current research. There are several research groups in both public and private spheres trying to address these issues. Studies showed that stochastic DNA damage accumulates in the brain, muscle, liver, kidney, stem cells. The main source of DNA damage are reactive oxygen species produced as normal cellular metabolism byproducts which cause cellular changes to the body associated with aging and eventual death. Accumulated DNA damage is the most likely cause of the decline in gene expression and loss of functional capacity observed with increasing age. However, a calorie restricted diet in mammals is associated with a decrease in oxidative damage to DNA. Also DNA repair capacity is clearly correlated with longevity. The objective of this review is to present the current state of the science of longevity, in a theoretic, exploratory and descriptive character. The resulting social dimensions will be left to the reader.

Keywords: Longevity; Inflammation; ROS; Biological aging; Cellular senescence; Telomeres; Antagonistic Pleiotropy; Caloric restriction.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	08
2. OBJETIVOS.....	09
2.1. Objetivo geral.....	09
2.2. Objetivos específicos.....	09
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	09
3.1. A senescência celular.....	10
3.1.1. Senescência do organismo.....	11
3.1.2. Limite teórico fixo para a longevidade humana?.....	12
3.1.3. Exemplos de quase vida-eterna.....	12
3.2. As teorias modernas sobre a evolução do envelhecimento.....	14
3.2.1. Radicais livres.....	14
3.2.2. A seleção natural e envelhecimento.....	15
3.2.3. Pleiotropia antagônico.....	15
3.2.4. Soma-descartável de energia.....	16
3.2.5. Longevidade e herança biológica.....	16
3.2.6. Os defeitos herdados - a incapacidade de reparar danos ao DNA..	16
3.2.7. Mutação.....	18
3.3. Danos no DNA acumulada.....	21
3.3.1. O Cérebro.....	22
3.3.2. Músculo e Coração.....	22
3.3.3. Fígado.....	23
3.3.4. Rim.....	24
3.4. Áreas Promissoras e Específicas de Pesquisa em Longevidade.....	24
3.4.1. Restrição de Calorias.....	24
3.4.2. Células-tronco de vida longa.....	25
3.4.3. Telômeros.....	26
3.4.4. A via MTOR - (Mammalian Target Of Rapamycin).....	28
3.4.5. Restaura da função biológica da p53.....	29

4. METODOLOGIA.....	29
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31

1. INTRODUÇÃO

O desejo de viver é uma parte fundamental da psique humana, o mesmo desejo é observável nas hostes de espécies que habitam a terra. Este desejo é tão prevalente e forte que alguma forma da doutrina da imortalidade é essencial para muitas das religiões do mundo que possuem um número de perspectivas sobre a imortalidade espiritual, a existência interminável de uma pessoa em um estado não físico, como uma alma. A possibilidade de imortalidade clínica levanta uma série de questões médicas, filosóficas, religiosas e éticas, e muitos grupos de pesquisa em ambas as esferas públicas e privadas tentam resolver esses problemas. Entre as melhorias constantes na expectativa de vida, a redução da mortalidade infantil foi responsável pela maior parte do aumento da longevidade média, mas desde os anos 1960 as taxas de mortalidade entre aqueles com mais de 80 anos diminuiu em cerca de 1,5% ao ano (VAUPEL, 2010). Em uma série de livros e artigos, (FRIES, 1980; FRIES; CRAPO, 1981; FRIES; BRUCE; CHAKRAVARTY, 2011) discute-se a redução de mortalidade atingida pela medicina moderna.

A medicina moderna tem avançado muito nos últimos vinte anos e se senescência como um processo biológico em si pode ser abrandado, interrompido ou mesmo revertido, tem tornado objeto de especulação científica e pesquisa atual. Há grupos de pesquisa em ambas as esferas públicas e privadas que vem tentando abordar essas questões. Suas perspectivas e resultados são positivos e devem ser conhecidos. As dimensões sociais dessas e futuras descobertas ainda estão para ser enfrentado, pois os resultados certamente vão chegar um a um à sociedade. Enquanto isso, é de esperar que a sociedade, como um todo, se beneficie de seu uso racional (SENS RESEARCH FOUNDATION, 2016).

Uma revisão do estado atual da ciência da longevidade, com suas perspectivas e abordagens é necessário para agentes e equipes de saúde de todo tipo, assim como a própria sociedade. O objetivo deste estudo é apresentar tal revisão, em uma pesquisa de caráter qualitativo, exploratório e descritivo. Julgamentos quanto às características, probabilidades de sucesso, e sobre as dimensões sociais dessas descobertas são deixados para o leitor.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo é apresentar uma revisão qualitativa do estado atual da ciência da longevidade, e suas perspectivas e abordagens. A pesquisa, de caráter qualitativo, tenta abordar a possibilidade real de aumentar significativamente o tempo útil da vida do ser humano, trazendo um reconhecimento geral sobre essa nova possibilidade.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Dentro dos limites de uma revisão bibliográfica, o autor tente trazer o assunto de longevidade para o conhecimento geral: definindo termos e limites teóricos, mostrando as teorias modernas e linhas de pensamento sobre o assunto, destacando as abordagens comprovadas mais certas; explorando em órgãos específicos certas relações entre os danos genéticos acumulados e seus efeitos em termos de mortalidade e senescência do organismo; e destacar áreas promissoras de pesquisa em longevidade e seus sucessos.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Estudos baseados em evidências indicam que a longevidade é baseada em dois fatores principais, genético e epigenético (MARZIALI, 2010). Existem várias teorias propostas para compreender o processo do envelhecimento. A teoria mais conhecida é a dos radicais livres, que vêm sendo muito associados às principais causas do envelhecimento. Produzidas como subprodutos do metabolismo celular normal, as espécies reativas de oxigênio são uma fonte principal de danos ao DNA e levam a modificações celulares que estão associados com o envelhecimento e morte. Esses danos *estocásticos* ao DNA, que acumula no cérebro, músculo, fígado, rim, e em células estaminais (multipotentes) de longa duração são a causa provável do declínio na expressão gênica e perda da capacidade funcional observada com o aumento da idade (BERNSTEIN; PAYNE; BERNSTEIN; GAREWAL; DVORAK, 2008).

Tem sido mostrado também que uma dieta de restrição calórica em mamíferos melhora a vida útil e esta melhoria é associada com uma diminuição de danos oxidativos ao DNA (KOUBOVA; GUARENTE, 2003). Vários defeitos genéticos herdados da capacidade de reparar danos no DNA dão origem a um perfil de envelhecimento celular prematuro sugerindo uma relação causal entre os danos ao DNA e o envelhecimento. Nas comparações de diferentes espécies de mamíferos que diferem na expectativa de vida, a capacidade de reparo do DNA é um fator decisivo (DIDERICH; ALANAZI; HOEIJMAKERS, 2011). Essa revisão abordará esses e outros aspectos da atual ciência da longevidade, com suas perspectivas e abordagens.

3.1 A senescência celular

A senescência celular é o fenômeno pelo qual as células diploides normais deixam de se dividir, normalmente após cerca de 50 divisões celulares *in vitro*. Este fenômeno também é conhecido como envelhecimento replicativo, ou o limite de Hayflick em homenagem ao Dr. Leonard Hayflick, coautor com Paul Moorhead, do primeiro artigo descrevendo-o em 1961. As células podem ser induzidas a senescência por certas toxinas, irradiação ou a ativação de certos oncogenes.

Em resposta ao dano no DNA (incluindo os telômeros encurtados), quando os danos não podem ser facilmente reparados, as células em geral progridem para autodestruição ou apoptose. Este *suicídio celular*, a morte de uma célula, pode às vezes diretamente beneficiar o organismo como um todo. Por exemplo, em plantas, a morte das células do xilema (pela condução) fornece água para as partes superiores da planta. Embora células senescentes já não repliquem, elas permanecem metabolicamente ativas e, em geral, adotam fenótipos associada à senescência, incluindo: morfologia achatada, a expressão dos genes alterada, e um perfil de secreção fenotípico. Este fato é detectável usando o teste de β -galactosidase associada à senescência-positivo. Em um estudo realizado em 2011 em camundongos, as células senescentes foram deliberadamente erradicadas, o que levou a uma maior resistência contra doenças associadas ao envelhecimento (CAMPISI, 2013) A senescência celular é implicado causalmente na geração de fenótipos relacionados com a idade, e remoção de células senescentes pode prevenir ou retardar disfunção do tecido, e aumentar ambos a saúde e a expectativa de vida (BAKER et al., 2011)

3.1.1 Senescência do organismo

Senescência do organismo é o envelhecimento do indivíduo como um todo. Em geral, o envelhecimento é caracterizado pelo enfraquecimento da capacidade de resposta ao estresse, aumento de desequilíbrio homeostático, e aumento ao risco de adquirir doenças associadas ao envelhecimento. Em termos populares, a morte é a última consequência do envelhecimento, ele *morreu de velhice*, entretanto *velhice* não reconhecida cientificamente como causa de morte, porque há sempre uma causa proximal específico, como câncer, doença cardíaca, ou insuficiência hepática. O envelhecimento do organismo como um todo é, portanto, um processo complexo que pode ser descrito como uma deterioração progressiva da função fisiológica, um processo relacionado com o tempo intrínseco de perda de viabilidade, e de aumento da vulnerabilidade (MAGALHÃES, 2012).

O progresso que está sendo feito em alongar o tempo de vida e adiar a senescência é juntamente devido ao aumento dos padrões de vida, aos esforços de médicos e de saúde pública, às melhorias na educação, a alimentação saudável, e estilos de vida mais salubres. Entretanto, as diferenças na esperança de vida máxima entre as espécies correspondem a diferentes *taxas de envelhecimento*. Por exemplo, diferenças na taxa de envelhecimento tornam um rato idoso em três anos, e um humano idoso em oitenta anos (AUSTAD, 2009). Estas diferenças genéticas afetam uma variedade de processos fisiológicos, incluindo a eficiência da reparação de DNA, produção de enzimas antioxidantes e defensores, e as taxas de produção de radicais livres.

3.1.2 Limite teórico fixo para a longevidade humana?

Uma questão fundamental na pesquisa sobre envelhecimento é se os seres humanos e outras espécies possuem um limite máximo de tempo de vida imutável (GAVRILOV; GAVRILOVA, 1991). Estudos na bio-demografia de longevidade humana indica que não há limite máximo fixado para a longevidade humana (BANKS, 1997). Uma lei assim associada foi quantificada pela primeira vez em 1939, quando os pesquisadores descobriram que a probabilidade de um ano da morte em idade avançada se aproxima assintoticamente um limite de 44 % para as mulheres e de 54% para os homens (GAVRILOV, 2004). Hoje, é evidente que não há limite teórico fixo para a longevidade humana (VAUPEL, 2010).

3.1.3 Exemplos de quase vida-eterna

Biologicamente, a *senescência* (do latim: *senescere*, envelhecer) é a deterioração gradual da função, e uma característica definitiva da maioria das formas de vida complexa, e encontrada em todos os reinos biológicos. No ser humano, senescência é de longe, ainda que indiretamente, a principal causa de morte. Entretanto, no sentido totalmente preciso, a hipóxia cerebral, ou seja, a falta de oxigênio para o cérebro, é a causa imediata de toda morte humana. Das cerca de 150 mil pessoas que morrem a cada dia em todo o mundo, cerca de dois terços ou 100, 000

por dia morrem de causas relacionadas com a idade. Nos países industrializados, por outro lado, a proporção é muito maior, chegando a 90% (DE GREY, 2007).

No entanto, existem algumas espécies biológicas vivas hoje, organismos que parecem não estar sujeito ao envelhecimento e vivendo indefinidamente. Exemplos são encontrados em todos os reinos. O organismo mais antigo e vivendo atualmente conhecido, um pinheiro tipo *bristlecone* já nomeado de Matusalém, tem 4,800 anos vivendo nas Montanhas Brancas da Califórnia, (HALL, 1998). O molusco quahog da *Arctica Islandica* tem idade máxima registrada de 507 anos (MUNRO; BLIER, 2012). Outros moluscos da espécie foram registrados como vivendo até 374 anos (BANGOR UNIVERSITY, 2007). *Lamellibrachia luymesii*, um alto-mar frio escoa verme é estimado ter idades de mais de 250 anos (BERGQUIST; WILLIAMS; FISHER, 2000). Uma baleia-boreal (morta em uma caçada) foi estimada a ter aproximadamente 211 anos (e possivelmente até 245 anos de idade), é o mamífero mais longevo conhecido. (ROZELL, 2001)

As lagostas, como muitos outros crustáceos decápodes, cresce durante toda a vida, e são capazes de adicionar novas células musculares em cada muda. Lagostas expressam telomerase como adultos através da maior parte dos tecidos (o que pode ser relacionado com a sua longevidade). Grandes lagostas são estimadas a terem até 50 anos de idade, entretanto determinação de suas idades é difícil (KLAPPER et al., 1998; WOLFF, 1978). Platelminhas, do gênero Planária apresentam a capacidade de viver por um tempo indeterminado e uma aparentemente ilimitada capacidade regenerativa, através de uma população de células estaminais adultas altamente proliferativas (THOMAS et al., 2012).

É bem conhecido que o envelhecimento e a doença estão diretamente ligados de várias maneiras. Mas não há nenhuma necessidade termodinâmica para a senescência, pois em termos simples, a vida assume a energia livre do ambiente e descarrega entropia pelos resíduos. Traumas físicos e os desequilíbrios químicos são baseados em acontecimentos e oportunidades randômicas, e são assim ligados aos problemas de doença e envelhecimento em modos indiretos. Observamos que todos os sistemas vivos rotineiramente repararem-se. Então, por que a morte pela senescência

ocorre em algumas espécies tão rapidamente, e outros não? Há evidências científicas que sugerem que a senescência celular tem evoluído em certas espécies, para evitar o aparecimento de cânceres, (FENTON; LONGO, 2008). Como ocorrem esses eventos? A morte celular programada e o problema de replicação final telômero são encontrados até mesmo nos organismos mais simples e mais antigas (CLARK, 1999). Será que o livro do tempo de viver já foi marcado, e assim fechado para cada espécie, não podendo prolongar o tempo decretado para cada espécie?

3.2 As teorias modernas sobre a evolução do envelhecimento

Há uma série de hipóteses sobre como ocorre a senescência, alguns postulam, por exemplo, que é pré-programada na expressão de genes, e outros que é o dano cumulativo causado por processos biológicos. Um dos principais pesquisadores no campo (DE GREY, 2007), define o envelhecimento como um conjunto de alterações cumulativas da estrutura molecular e celular de um organismo adulto, que resulta em processos metabólicos essenciais, mas que também, uma vez que progride longe o suficiente, cada vez mais perturba o metabolismo, resultando em patologia e da morte. As causas de envelhecimento em humanos são a perda de células (sem substituição), danos no DNA, mutações nucleares oncogénicas, epi-mutações, a senescência celular, mutações mitocondriais, agregados lisossomais, agregados extracelulares, reticulação extracelular aleatório, diminuição do sistema imunológico, e mudanças endócrinas. Para eliminar o envelhecimento seria necessário encontrar uma solução para cada uma destas causas. Estas alterações são todos caracterizados por uma perda de fidelidade molecular (BERNSTEIN et al., 2008). As teorias e hipóteses modernas sobre a evolução do envelhecimento e a resultante perda de fidelidade molecular são variadas, cada teoria aborda o assunto em uma maneira diferente.

3.2.1 Radicais livres

A teoria mais conhecida é a dos radicais livres que vêm sendo muito associados às principais causas do envelhecimento. Numerosos estudos tem mostrado que esses danos estocásticos ao DNA acumulam no cérebro, músculo, fígado, rim, e em células

estaminais de longa duração. Estes danos acumulados no DNA são a causa provável do declínio na expressão gênica fiel, e perda da capacidade funcional observada com o aumento da idade (BERNSTEIN et al., 2008). Danos no DNA e as mutações são dois principais tipos de erros que ocorrem no DNA. Danos ao DNA são anormalidades físicas no DNA, tais como quebras simples e duplas vertente, resíduos de 8 hidroxideoxiguanosina e policíclicos adutos de hidrocarbonetos aromáticos. Danos no DNA são reconhecidos por enzimas de reparo, e pode ser corretamente reparados se houver redundância de informações, tais como: a sequência não danificada na cadeia complementar de DNA, ou de um cromossoma homólogo sendo disponível para cópia. Se uma célula mantém danos do DNA, a transcrição de um gene pode ser perdida e, portanto, a tradução numa proteína também será bloqueada. A replicação pode também ser bloqueada e/ou a célula pode morrer.

3.2.2 A seleção natural e envelhecimento

Uma teoria formulada por Peter Medawar em 1952 explica como a evolução acaba-se dirigindo para o envelhecimento. A seleção natural não encontra o envelhecimento em quantidades suficientes, porque os organismos geralmente têm filhos antes que as mutações mortais surgem no indivíduo (CLARK, 1999; FENTON; LONGO, 2008). Entretanto, as taxas de morte influenciam o desenvolvimento dos genes ligados ao envelhecimento. Sabemos que as várias espécies de plantas e animais, (incluindo humanos), demonstram ter uma grande variação de longevidade. Organismos que, vivem por longos períodos, por evitar acidentes, doenças, e predação são mais prováveis de ter genes ativados para retardar o envelhecimento. Isto se traduz em um bom estado de conservação celular. Se as mortes acidentais ou de predação prevenir a maioria dos indivíduos de viver até uma idade avançada, em seguida, haverá menos tempo de vida intrínseco para a seleção natural atuar nos genes que codificam para retardar o envelhecimento (WILLIAMS, 1957) Esta conclusão foi apoiada em um estudo clássico de gambás (AUSTAD, 1993). No entanto, a relação oposta foi encontrada em um estudo igualmente proeminente de Barrigudinhos, (*Poecilia reticulata*) (REZNICK et al., 2004; MITTELDORF; PEPPER 2007).

3.2.3 Pleiotropia antagônico

Pleiotropia antagônico é uma teoria proposta (como uma alternativa ou complementar) por George C. Williams, um crítico de Medawar, em 1957. Em Pleiotropia antagônica, os genes carregam efeitos que são benéficos e também prejudiciais. Em essência, isto se refere a genes que oferecem benefícios imediatos na vida, mas exigem um custo mais tarde, ou seja, declínio e morte (WILLIAMS, 1957).

3.2.4 Soma-descartável de energia

Afirma que o corpo do indivíduo deve alocar energia para o metabolismo, reprodução e manutenção, e deve se comprometer quando há escassez de alimentos. De acordo com Kirkwood, a não alocação de energia suficiente para a função de reparar é o que faz com que o corpo gradualmente se deteriorar com a idade (KIRKWOOD, 1977). No entanto, em um amplo levantamento dos animais do jardim zoológico, não foi encontrada relação entre a fertilidade do animal e sua vida útil (RICKLEFS; CADENA, 2007).

3.2.5 Longevidade e herança biológica

O envelhecimento biológico e envelhecimento cronológico são conceitos bastante distintos, Pessoas de vida longa, geralmente geram crianças que também aproveitam de vidas longas, mas apesar de mais de 200 variantes genéticas ter sido associadas com a longevidade humana, (de acordo com o banco de dados LongevityMap), estes explicam apenas uma pequena fração da longevidade hereditária (BUDOVSKY et al., 2013).

3.2.6 Os defeitos herdados - a incapacidade de reparar danos ao DNA

Se o dano ao DNA é a causa subjacente de envelhecimento, seria de se esperar que os seres humanos com defeitos hereditários na capacidade de reparar danos ao DNA devem envelhecer a um ritmo mais rápido do que pessoas sem esse defeito. Exemplos de condições hereditárias raras com defeitos de reparo do DNA são conhecidos. Vários destes mostrarem características marcantes do envelhecimento precoce, e outros menos. Talvez as condições mais marcantes de envelhecimento precoce são a síndrome de Werner (média de expectativa de vida 47 anos), Hutchinson-Gilford Progeria (expectativa de vida média 13 anos), e síndrome de Cockayne (expectativa de vida média 13 anos). Síndrome de Werner é devido a um defeito herdado em uma enzima (proteína WRNp) que atua em base de reparação de excisão de DNA (HARRIGAN et al., 2006). Hutchinson-Guilford Progeria é devido a um defeito na lamina A, uma proteína que forma um andaime dentro do núcleo da célula para organizar cromatina e é necessária para o reparo de quebras de cadeia dupla no DNA (LIU et al., 2008). Síndrome de Cockayne é devido a um defeito em uma proteína necessária para o processo de reparo de danos ao DNA particularmente oxidativos que bloqueiam a transcrição (D'ERRICO et al., 2007).

Outras síndromes humanas, que estão associadas ao reparo do DNA, mostram características de envelhecimento precoce. Estes incluem telangiectasia ataxia, síndrome de quebra Nijmegen, alguns subgrupos de xeroderma pigmentoso, tricotiodistrofia, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom e síndrome de Rothmund-Thomson. Além de síndromes hereditárias humanas, modelos experimentais de ratos com defeitos genéticos na reparação de DNA mostram características de envelhecimento prematuro e reduzido tempo de vida (VOGEL et al., 1999). O primeiro teste experimental desta ideia (HART; SETLOW, 1974) mediu a capacidade das células de sete espécies de mamíferos diferentes para realizar o reparo do DNA. Eles descobriram que a capacidade de reparo por excisão de nucleotídeos aumenta sistematicamente com a longevidade das espécies. Essa correlação foi marcante e estimulou uma série de 11 experimentos adicionais em laboratórios diferentes, nos anos seguintes sobre a relação de reparo por excisão de nucleotídeos e tempo de vida em espécies de mamíferos. Em geral, os resultados destes estudos indicaram uma boa correlação entre a capacidade de reparo por excisão de nucleotídeos e de vida. A

associação entre a capacidade de reparo por excisão de nucleotídeos e longevidade é reforçada pela evidência de que defeitos em proteínas de reparo de excisão de nucleotídeos em humanos e roedores causam características de envelhecimento precoce (BERNSTEIN et al., 2008).

Um apoio adicional para a teoria de que o dano ao DNA é a principal causa do envelhecimento vem de estudo de polimerases ribose Poly ADP (PARPs). PARPs são enzimas que são ativadas por quebras no DNA e desempenham um papel na reparação do DNA. PARPs, e especialmente o PARP-1, estão envolvidas na manutenção da longevidade dos mamíferos (BÜRKLE et al., 2005).

No outro extremo estão as doenças de envelhecimento acelerado que são raras em humanos. Há também a extremamente rara e pouco compreendida Síndrome X, pelo qual uma pessoa permanece física e mentalmente um bebê ou criança ao longo da vida (WALKER et al., 2009).

Estudos comparando a capacidade de reparo de DNA em diferentes espécies de mamíferos têm demonstrado que a capacidade de reparação se correlaciona com a vida. O estudo inicial deste tipo (HART; SETLOW, 1974) mostrou que a capacidade para efetuar a reparação do DNA dos fibroblastos da pele após a exposição a um agente danificador é correlacionada com a longevidade de sete espécies de mamíferos. As espécies de animais estudadas foram rato, vaca, elefante e humano. O trabalho inicial estimulou muitos estudos adicionais envolvendo uma grande variedade de espécies de mamíferos, e a correlação entre a capacidade de reparo e tempo de vida é geralmente mantida. Um dos estudos mais recentes avaliou o nível de uma polimerase em particular, a poli (ADP-ribose), a qual está envolvida na reparação de quebras de DNA em cadeia simples. Descobriu que o tempo de vida de 13 espécies de mamíferos é correlacionado com a atividade desta enzima. Além disso, descobriu que os seres humanos que viveram até 100 anos tiveram uma atividade significativamente maior desta enzima do que os indivíduos mais jovens (BURKLE et al., 2005).

3.2.7 Mutação

Em contraste com os danos no DNA, uma mutação é uma alteração na sequência de bases do DNA. A mutação não pode ser reconhecida por enzimas se a mudança de base está presente em ambas as cadeias de DNA. Ao nível celular, as mutações podem causar alterações na função das proteínas e regulação. As mutações também são replicadas quando a célula se replica. Em uma população de células, as células mutantes irão aumentar ou diminuir em número de acordo com os efeitos da mutação sobre a capacidade dessas células para sobreviver e reproduzir-se. Embora muito diferentes uns dos outros, os danos de DNA e as mutações estão relacionados porque danificam o DNA, e frequentemente causam erros de síntese de DNA durante a replicação ou reparação, e estes erros são também uma importante fonte de mutação.

Devido às propriedades de mutação, a grande maioria das que não estão no seu efeito neutro é prejudicial à sobrevivência da célula. Assim, numa população de células compreendendo um tecido com células em replicação, as células mutantes tendem a ser perdidas. No entanto, as mutações não frequentes que fornecem alguma vantagem tendem a expandir clonalmente à custa de células vizinhas do tecido. Esta vantagem para a célula é desvantajoso para todo o organismo, e tais células mutantes podem dar origem a câncer. Assim, os danos de DNA em células em divisão muitas vezes são uma causa importante de câncer porque eles dão origem a mutações. Em contraste, os danos no DNA em células que raramente dividem-se são susceptíveis de ser uma causa importante de envelhecimento.

Assim, fatores ambientais podem indiretamente causar envelhecimento, por exemplo, a exposição excessiva à radiação ultravioleta acelera o envelhecimento da pele. Dois organismos da mesma espécie, muitas vezes envelhecem em velocidades diferentes, o envelhecimento biológico e envelhecimento cronológico são conceitos bastante distintos. Por exemplo, em ratinhos, não há aumento de mutação no cérebro com o envelhecimento (DOLLE et al., 1997; STUART et al., 2000). Ratos com defeito num gene (PMS2) que normalmente corrigem (*mispairs*) de bases no DNA tem uma frequência de mutação elevada de cerca de 100 vezes, em todos os tecidos, mas não aparecem avançar com a idade mais rapidamente (NARAYANAN et al., 1997). Por outro lado, os camundongos com defeito em uma determinada via de reparo de DNA

mostram o envelhecimento precoce claro, mas não têm a mutação elevada (DOLLE et al., 2006).

Em 1967 surgiu a ideia de que o dano ao DNA era distinto da mutação, é a principal causa do envelhecimento (ALEXANDER, 1967). No início da década de 1980 não havia suporte experimental significativa para essa ideia na literatura (GENSLER; BERNSTEIN, 1981). No início da década de 1990 evidencia experimental para essa ideia foi substancial, e, além disso, tinha-se tornado cada vez mais evidente que os danos oxidativos ao DNA, em particular, é uma das principais causas do envelhecimento (HOLMES et al., 1992).

Em uma série de artigos (ACHARYA, 1971; ACHARYA, 1971; ACHARYA, et al., 1972; ACHARYA, 1973; ACHARYA, 1977) teorizou e cientificamente provou que as células sofrem danos irreparáveis ao DNA, quando os processos de reparação celular normal falhar, e apoptose celular não ocorre. Especificamente, observou que é irreparável quando uma ruptura de fita dupla e um *cross-linkage* unirem os dois fios no mesmo ponto, porque nem um vertente pode servir como um modelo para o reparo. A célula vai morrer na próxima mitose ou em alguns casos raros, se transformar. Suas pesquisas também mostraram como danos irreparáveis ao DNA são causados por poluentes ambientais, radiação ionizante de baixa dosagem, e aditivos alimentares, em particular nitritos e nitratos e tal dano ao DNA é um fator causal para o envelhecimento prematuro e câncer.

Mutações no DNA mitocondrial raramente acumulam e replicam nas células com a idade. DNA Polimerase gama é a enzima que se replica o DNA mitocondrial. Um mutante de rato com um defeito neste polimerase de DNA é apenas capaz de replicar o seu DNA mitocondrial de forma imprecisa, de modo que a taxa de mutação é 500 vezes maior do que em ratos normais. No entanto, estes ratos não mostraram características óbvias de envelhecimento acelerado rapidamente (VERMULST et al., 2007). A provável explicação para a aparente falta de efeito das mutações adicionais no DNA mitocondrial é que, dentro de uma célula, há um grande número de mitocôndrias e cada mitocôndria pode ter várias cópias do DNA mitocondrial. Uma vez que a maioria das mutações é recessiva, qualquer mutação deletéria em particular não

ter um efeito pronunciado, pois os números de cópias das sequências de DNA corretas estarão presentes na mesma e em outras mitocôndrias da célula.

A senescência celular pode ser caracterizada como envelhecimento programado, ou envelhecimento estocástico. Teorias do envelhecimento programado implica que o envelhecimento é regulado por relógios biológicos que operam ao longo da vida. Este regulamento depende de mudanças na expressão gênica que afetam os sistemas responsáveis pela manutenção, reparação, e das respostas de defesa. Como exemplo, no ciclo-celular reprodutivo, a teoria sugere que o envelhecimento é causado por alterações na sinalização hormonal ao longo da vida (HAYFLICK; MOORHEAD, 1961). Teorias estocásticas indicam impactos ambientais sobre os organismos vivos, que induzem danos cumulativos em vários níveis, assim se tornando a causa do envelhecimento. O envelhecimento estocástico é visto como um fracasso progressivo da homeostase, envolvendo os genes de manutenção e reparação, e eventos estocásticos que levam a danos moleculares e heterogeneidade molecular, enquanto os acasos determinam a probabilidade de morte. Uma vez que os sistemas e complexos interagem na manutenção e reparação, eles compreendem o espaço homeo-dinâmico de um sistema biológico; envelhecimento é considerado uma retração progressiva desse espaço, principalmente devido ao aumento da heterogeneidade molecular.

3.3 Danos acumulados ao DNA

A teoria de que a causa principal do envelhecimento e do tempo de vida máximo, são os danos no DNA, tem atraído interesse crescente nos últimos anos. Como mencionada, isto é baseado, em parte, na evidência de que os seres humanos e ratos carregando deficiências hereditárias nos genes de reparação do DNA, muitas vezes provocam um envelhecimento acelerado (HOEIJMAKERS, 2009; DIDERICH; ALANAZI; HOEIJMAKERS, 2011; FREITAS; DE MAGALHÃES, 2011). Há também uma evidência substancial de que os danos do DNA, em tecidos de mamíferos, tais como as do cérebro, músculo, fígado e rim, acumulam com a idade (BERNSTEIN et al., 2008).

Danos acumulados no DNA geralmente são medidos diretamente. Numerosos estudos desse tipo têm indicado que os danos oxidativos ao DNA são particularmente importantes. A perda da expressão de genes específicos pode ser detectada, tanto no nível do mRNA como nos níveis de proteínas. Muitas das características visíveis de envelhecimento refletem um declínio da função neuronal. O acúmulo de danos ao DNA com a idade do cérebro de mamíferos tem sido relatado durante o período de 1971 até o presente em vários estudos. Uma revisão do papel de danos ao DNA no envelhecimento, (BERNSTEIN et al., 2008) foi apresentada, incluindo um resumo abrangente dos estudos que mostram a acumulação de danos do DNA com a idade no cérebro, músculo, fígado e rim.

3.3.1 O Cérebro

Danos do DNA que bloqueia a reação em cadeia da polimerase em cérebro de rato se acumulam com o tempo (RUTTEN et al., 2007). A quebra de cadeias duplas simples, e aumentos acentuados em vários tipos de danos de DNA no cérebro, incluindo quebra de um único fio, quebras de cadeia dupla, e de bases modificadas (8-OHdG e uracila) acumulam no cérebro do rato com a idade (SWAIN; RAO, 2011). Foi demonstrado que os danos oxidativos do DNA 8-OHdG acumula no cérebro do rato com a idade (WOLF et al., 2005). Do mesmo modo, foi demonstrado que nos seres humanos com a idade entre 48-97 anos, 8-OHdG acumula no cérebro (MECOCCI et al., 1993).

Diminuição da função tem sido observada no envelhecimento do cérebro humano, em que a transcrição de um conjunto de genes avaliados que desempenham papéis centrais na plasticidade sináptica, o transporte vesicular, e função mitocondrial diminuem na faixa etária de 40 a 106 anos. No cérebro, promotores de genes com expressão reduzida marcadamente aumentou o dano do DNA. Em neurônios humanos cultivados, tais promotores de genes foram danificados seletivamente pelo estresse oxidativo. Assim, Lu e colaboradores (2004), concluíram que os danos do DNA podem reduzir a expressão de genes envolvidos na aprendizagem, memória e da sobrevivência neuronal.

3.3.2 Músculo e Coração

A força muscular, e resistência para o esforço físico sustentado, têm decréscimos da função com a idade em humanos e outras espécies. O músculo esquelético é um tecido constituído principalmente por fibras musculares multinucleadas. O acúmulo de danos ao DNA com a idade em músculos de mamíferos tem sido relatada em pelo menos 18 estudos desde 1971 (BERNSTEIN et al., 2008). Dois estudos recentes em roedores mais um em seres humanos (HAMILTON et al., 2001) relataram que os danos oxidativos do DNA 8-OHdG se acumulam no coração e músculo esquelético com a idade (assim como no cérebro, rim e fígado) de ratos. Nos seres humanos, aumenta de 8-OHdG com idade foi relatado no músculo esquelético (MECOCCI et al., 1999).

A catalase é uma enzima que remove o peróxido de hidrogénio, uma espécie de oxigénio reativo, e, assim, limita danos oxidativos no DNA. Em ratos, quando a expressão de catalase é aumentado especificamente nas mitocôndrias, lesões oxidativas do DNA (8-OHdG) diminuem no músculo esquelético, e a vida útil desses é aumentada em cerca de 20 % (BERNSTEIN et al., 2008). Estes resultados sugerem que as mitocôndrias são uma fonte significativa de danos oxidativos, assim contribuindo para o envelhecimento afetando a síntese de proteínas normais, que decline com a idade no músculo esquelético e cardíaco, e a degradação proteínas danificados. Força é gerada no músculo estriado pelas interações entre miosina grossa e finos filamentos de actina. Em um estudo recente encontraram numerosas alterações na expressão de proteínas em músculo esquelético de rato, relacionadas com a idade, incluindo os níveis mais baixos de várias proteínas relacionadas com a actina e miosina (PIEC et al., 2005).

3.3.3 Fígado

Hepatócitos do fígado, normalmente não se dividem e parecem ser terminalmente diferenciados, mas que retêm a capacidade de proliferar quando feridos. Com a idade, a massa do fígado diminui, o fluxo de sangue é reduzido, o metabolismo é prejudicado, e ocorrem alterações na microcirculação. Pelo menos 21 estudos

(BERNSTEIN et al., 2008) relataram um aumento nos danos do DNA no fígado com a idade. Por exemplo, o nível de estado estacionário de alterações de bases de DNA oxidativos aumenta de 24.000 por célula do fígado de ratos jovens para 66.000 por célula no fígado de ratos velhos (HELBOCK et al., 1998).

3.3.4 Rim

No rim, mudanças com a idade incluem redução tanto o fluxo sanguíneo renal como a taxa de filtração glomerular, prejuízo na capacidade de concentrar a urina, e conservar sódio e água. Como dito acima, danos ao DNA, danos oxidativos do DNA particularmente, aumentam com a idade. Por exemplo, foi mostrado que a 8-OHdG acumula no DNA do rim de rato com a idade (HASHIMOTO et al., 2007).

3.4 Áreas Específicas e Promissores de Pesquisa em Longevidade

3.4.1 Restrição de Calorias

Estudos em animais sugerem que um maior alongamento da vida humana poderia ser alcançado reduzindo diretamente o consumo de alimentos, ou através de drogas miméticas de restrição calórica. Embora a restrição calórica não tenha sido comprovada para aumentar a vida humana, os resultados de estudos em curso com primatas são promissores (INGRAM et al., 2006).

A restrição calórica observada em muitos animais (principalmente ratos e ratos) mostra uma quase duplicação do tempo de vida devido a um consumo calorífico muito limitado. Esta teoria é reforçada por vários novos estudos que associam o menor taxa metabólica basal com o aumento da expectativa de vida (OLSHANSKY; RATTAN, 2009; AGUILANIU; DURIEUX; DILLIN, 2005). Os estudos nos seres mamíferos e dos

humanos, entretanto têm mostrado que as taxas metabólicas reduzidas nem sempre resultam em um tempo da vida prolongada (HULBERT et al., 2007).

Em roedores, a restrição calórica retarda o envelhecimento e prolonga a vida. Vários estudos têm mostrado que a restrição calórica reduz danos 8 hidroxideoxiguanosina (8-OHdG) em vários órgãos de roedores. Um destes estudos (HAMILTON et al., 2001), mostra que a restrição calórica tem reduzida acumulação de 8-OHdG com a idade no cérebro, coração e músculo esquelético de rato, e no cérebro, do coração, rim e fígado. Mais recentemente, demonstraram que a restrição da dieta reduziu a acumulação de 8-OHdG com a idade em cérebro, coração, músculo esquelético e fígado de rato. Assim, a redução de danos no DNA oxidativos está associada a uma taxa mais lenta de envelhecimento e aumento da vida útil (WOLF et al., 2005).

Estudos em animais sugerem que um maior alongamento da vida humana poderia ser alcançado através de drogas miméticas de restrição calórica ou reduzindo diretamente o consumo de alimentos. Embora a restrição calórica não tenha sido comprovada para aumentar a vida humana, os resultados de estudos com primatas em curso são promissoras (INGRAM et al., 2006). Entre limites (EVERITT; LE COUTEUR, 2007), o único método não transgênico de aumentar a vida útil máxima que é atualmente reconhecido por bio-gerontologia é a restrição calórica com nutrição adequada (KIRKWOOD, 1977; HULBERT et al., 2007). A restrição calórica observada em muitos animais (principalmente ratos) mostra uma quase duplicação do tempo de vida devido a um consumo muito limitado calorífico. O suporte para esta teoria foi reforçada por vários novos estudos que associa menor taxa metabólica basal para o aumento da expectativa de vida (AGUILANIU; DURIEUX; DILLIN, 2005). Talvez, esta é a chave para explicar animais como tartarugas gigantes podem viver tanto tempo.

3.4.2 Células-tronco de vida longa

Células-tronco de tecidos específicos produzirem células diferenciadas através de uma série de progenitoras intermediárias cada vez mais comprometidas. Na

hematopoese (formação de células do sangue), o processo inicia-se com as células-tronco hematopoiéticas de longo prazo que se auto-renovam e também produzem células descendentes que após nova replicação passam por uma série de etapas que levam a células diferenciadas. Deficiências na reparação do DNA limitam a capacidade de células estaminais hematopoiéticas para proliferar e se auto-renovar com a idade (ROSSI et al., 2007). Células-tronco hematopoiéticas, assim como as células estaminais em outros tecidos, são submetidas a envelhecimento intrínseco. Células estaminais envelhecem, em parte, como resultado de dano ao DNA. Danos ao DNA podem desencadear vias de sinalização, como apoptose, que contribuem para a depleção dos estoques de células-tronco (SHARPLESS; DE PINHO, 2007). Isto tem sido observado em vários casos de envelhecimento acelerado e pode ocorrer no envelhecimento normal também (FREITAS; DE MAGALHÃES, 2011).

3.4.3 Telômeros

Os telômeros são sequências repetitivas de DNA nas extremidades de cada cromossomo que protegem o cromossomo de se juntar com outros cromossomos e que têm várias funções importantes. Uma dessas funções é a de regular a divisão celular. O valor retirado varia de acordo com o tipo de fora da célula a ser replicado. O lento desgaste dos telômeros restringe a divisão celular de 40-60 vezes, também conhecido como o limite de Hayflick. Uma vez que este limite foi atingido mais células morrem que pode ser substituído na mesma quantidade de tempo. Assim, logo após este limite for atingido o organismo morre. A importância dos telômeros é agora evidente. Alongar os telômeros, prolongar a vida (GOMES et al., 2011).

No entanto, um estudo da biologia comparativa dos telômeros de mamíferos indicou que o comprimento dos telômeros pode ter uma correlação inversa, ao invés de direta, com expectativa de vida, e concluiu que a contribuição do comprimento dos telômeros a vida permanece controverso (CHERIF et al., 2003). Além disso, encurtamento dos telômeros não ocorre com a idade de alguns tecidos pós-mitóticos, como no cérebro de ratos (RENAULT et al., 2003). Nos seres humanos, os

comprimentos dos telômeros dos cromossomos do músculo esquelético permanecer estável entre as idades de 23-74 anos (MUNRO; BLIER, 2012). Nos babuínos, no músculo esquelético, que consiste de células pós-mitóticas totalmente diferenciados, menos do que 3 % de mionúcleos contêm telômeros danificadas e esta percentagem não aumenta com a idade (JEYAPALAN et al., 2007). Assim, encurtamento dos telômeros não parece ser um fator importante no envelhecimento das células diferenciadas do cérebro ou músculo esquelético.

Estudos têm mostrado que 90% das células cancerosas contêm grandes quantidades da mesma enzima telomerase que reabastece os telômeros desgastados, pela adição de bases nas extremidades (KLAUS, 2001). Uma célula de câncer tendo o gene da telomerase ligado pode ter uma quantidade ilimitada de divisões sem os telômeros desgastarem. Outros tipos de células que podem ultrapassar o limite de Hayflick são: células-tronco, folículos pilosos e as células germinativas (HORNSBY, 2007). Isso é porque eles contêm elevadas quantidades de telomerase.

Os cientistas acreditam que o aumento da quantidade ou proporção no corpo da telomerase poderia evitar que as células morram e assim podem levar a expectativa de vida estendida e mais saudável (MACRAE, 2008). Uma equipe de pesquisadores do Centro Nacional Espanhol do Câncer (Madrid) testou a hipótese em camundongos. Verificou-se que os camundongos que foram geneticamente modificadas para produzir 10 vezes os níveis normais de telomerase viveram 50 % mais tempo do que os ratos normais (ALLEYNE, 2008).

Em circunstâncias normais, sem a presença de telomerase, se uma célula se divide, em algum momento, irá atingir o seu limite de Hayflick. Com a presença de telomerase, cada célula pode substituir o *bit perdido* de DNA, e qualquer célula única pode então dividir sem limites. Embora esta propriedade de crescimento ilimitado tenha animado muitos pesquisadores, é preciso tomar cuidado em explorar essa propriedade, pois é uma etapa crucial para permitir o crescimento do câncer.

As células estaminais embrionárias expressam telomerase, o que lhes permite dividir repetidamente e formar o indivíduo. Em adultos, a telomerase é altamente

expressa em células que precisam dividir regularmente (por exemplo, no sistema imunitário), enquanto as células somáticas expressam telomerase em níveis muito baixos, e de modo dependente do ciclo celular.

3.4.4 A via MTOR, Mammalian Target Of Rapamycin, (Alvo da Rapamicina no mamífero)

MTOR foi nomeado pela primeira vez como o alvo da rapamicina em mamíferos. A rapamicina foi descoberta em uma amostra de solo da Ilha de Páscoa, conhecida localmente como Rapa Nui, na década de 1970 (VÉZINA; KUDELSKI; SEHGAL, 1975). A bactéria *Streptomyces hygroscopicus*, isolada a partir dessa amostra, produz um antifúngico que os investigadores têm chamado de rapamicina seguindo o nome da ilha (DOBASHI et al., 2011).

A rapamicina pode deter a atividade fúngica na fase G1 do ciclo celular. Nos mamíferos, ela suprime o sistema imunitário por bloqueio da transcrição da fase G1 para a fase S transcrição em T-linfócitos (MAGNUSON; EKIM; FINGAR, 2012). Assim, é utilizado como um imunossupressor após transplante de órgãos (ABRAHAM; WIEDERRECHT, 1996).

A maior parte da evidência que o envelhecimento é regulado pelos hormônios, e que a via da insulina evolutivamente conservada insulina/IGF-1 sinalização (IIS) desempenha um papel-chave na regulação hormonal de envelhecimento, foi observada a partir de estudos sobre o verme *Caenorhabditis elegans*. A via TOR interage com a via de sinalização da insulina para regular o desenvolvimento larval de *C. elegans*, o seu metabolismo e seu tempo de vida (JIA; CHEN; RIDDLE, 2004). Entre os vários grupos investigando a via da insulina/IGF-1 sinalização (IIS) pesquisadores tem geneticamente alterado o minúsculo verme *Caenorhabditis elegans* no laboratório, e aumentaram a vida útil da criatura por fatores de 2 ate 5 vezes. A pesquisa levanta a possibilidade de tratamentos antienvelhecimento com base em interações genéticas

(POWERS et al., 2006; KAEBERLEIN et al., 2005; JIA; CHEN; RIDDLE, 2004; KAPAHI et al., 2004; HARRISON et al., 2009; MILLER et al., 2014; FOK et al., 2014).

3.4.5 Restaura da função biológica da p53

Entre os processos de mutação, a inativação do fator de transcrição p53, seja através de mutação direta ou pelas aberrações em uma das suas muitas vias de regulação, é uma característica de praticamente todos os tumores. Rastreamento de dos ativadores de p53, combinado com uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares de perturbações oncogênicas da função de p53, abriram-se uma série de novos caminhos para intervenção terapêutica nos últimos anos (PUNGANURU et al., 2016). Estudos recentes têm descrito pequenas moléculas que podem restaurar a função biológica da p53.

Punganuru e colaboradores (2015) descreveu a síntese de multi-target derivados de piperlongumine (PL), com um grupo arilo inserido na posição C-7. A inserção conferiu uma estrutura como combretastatina A4 (um disruptor de microtúbulos estabelecida), enquanto mantendo a configuração piperlongumine. Os novos compostos exibiram atividades antiproliferativas potentes contra oito linhas de células cancerosas; em particular, eles eram mais citotóxicos contra as células SKBR-3 de câncer da mama que abrigam uma mutação R175H no supressor p53. Entre eles, uma tem fortemente perturbada a polimerização da tubulina *in vitro*, desestabilizando os microtúbulos da célula cancerosa, e induziu um potente G2/M bloco de ciclo. O composto também mostrou a capacidade para reativar a mutação p53 e restaurar a atividade biológica da proteína mutante R175H presente nas células SKBR3 testadas. Então, mecanicamente, essa redox-perturbação em células de câncer causada pela droga híbrida parece estar por trás do processo da reativação de p53 (PUNGANURU et al., 2016; PUNGANURU et al., 2015).

4. METODOLOGIA

A maioria dos dados deste estudo foi obtida utilizando a pesquisa bibliográfica dos portais eletrônicos Science Direct, Pubmed, Lilacs, e Scielo; e livros, revistas, monografias e artigos disponíveis em meio eletrônico sobre envelhecimento: sendo artigos publicados (ou submetidos) em inglês ou português.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nas comparações de diferentes espécies de mamíferos que diferem na expectativa de vida, a capacidade de reparo do DNA é claramente correlacionada com longevidade. Um acúmulo de mutações, considerado como distinto de danos ao DNA em termos funcionais, não é plausível como a causa principal do envelhecimento, sendo seu papel no desenvolvimento de envelhecimento auxiliar. Numerosos estudos mostraram que os danos estocásticos do DNA acumula no cérebro, músculo, fígado, rim, e em células estaminais de longa duração. Estes danos de DNA acumulados são a causa mais provável do declínio na expressão gênica e perda consequente da capacidade funcional observada com o aumento da idade. Uma dieta de restrição calórica em mamíferos melhora a vida útil, e esta melhoria é associado com uma diminuição nos danos oxidativos ao DNA. A principal fonte de danos ao DNA são as espécies reativas de oxigênio produzidas como subprodutos do metabolismo celular normal. Esses levar o organismo a modificações epigenéticas que estão associados com o envelhecimento, e eventual morte. Nas áreas promissoras das pesquisas em longevidade tem várias soluções potenciais ainda a ser definidas e exploradas. Sendo a natureza do ser humano sempre avida para soluções fáceis, buscamos a *chave mágica* que pode, de uma vez, estender as vidas dos usuários sortudos. Enquanto tais soluções queridas pode de fato existir para ser descoberta, agora não são disponíveis para a sociedade em geral. Devemos contemplar a possível chegada dessas

descobertas com cuidados, pois as suas dimensões sociais ainda estarão para ser enfrentado, preferivelmente em uma maneira racional.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

ABRAHAM, R.T.; WIEDERRECHT, G.J. "Immunopharmacology of rapamycin". **Annu. Rev. Immunol.**, v. 14, p. 483–510, 1996.

ACHARYA, P.V. The isolation and partial characterization of age-correlated oligo-deoxyribo-ribonucleotides with covalently linked aspartyl-glutamyl polypeptides. **Johns Hopkins Med J Suppl.**, v.1, p.254-260, 1971.

ACHARYA, P.V.N. DNA-damage: The Cause of Aging. **Ninth International Congress of Biochemistry: Stockholm**, July 1–7, 1973.

ACHARYA, P.V.N. Irreparable DNA-damage by Industrial Pollutants in Pre-mature Aging, Chemical Carcinogenesis and Cardiac Hypertrophy: Experiments and Theory. **Israel Journal of Medical Sciences**, v.13, p.441, 1977.

ACHARYA, P.V.N. Isolation and Partial Characterization of Age-Correlated Oligo-nucleotides with Covalently Bound Peptides. **14th Nordic Congress, Umea, Sweden**, June 19, 1971.

ACHARYA, P.V.N.; ASHMAN, S.M.; BJORKSTEN, J. The isolation and partial characterization of age-correlated oligo-deoxyribo-ribo nucleo peptides. **Chemical Abstracts**, v. 78, n.19, 1973.

AGUILANIU, H.; DURIEUX, J.; DILLIN, A. Metabolism, ubiquinone synthesis, and longevity, **Genes & Dev.**, v.19 p. 2399-2406, 2005.

ALEXANDER, P. The role of DNA lesions in processes leading to aging in mice. **Symp. Soc. Exp Biol**, v.21, p.29-50, 1967.

ALLEYNE, R. "Scientists take a step closer to an elixir of youth". **The Daily Telegraph**, (London). 2008.

AUSTAD, S.N. "Retarded senescence in an insular population of Virginia opossums". **J. Zool. London**, v.229, n.4, p.695–708, 1993.

AUSTAD, S. "Comparative Biology of Aging". **J Gerontol a Biol Sci Med Sci**, v.64, n.2, p.199–201, 2009.

BAKER, D.; WIJSHAKE, T.; TCHKONIA, T.; LEBRASSEUR, N.; CHILDS, B.; VAN DE SLUIS, B.; KIRKLAND, J.; VAN DEURSEN, J. "Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders". **Nature**, v.479, p. 232–6, 2011.

BANGOR UNIVERSITY: 400 year old Clam Found, **BBC News**: Ming the clam is 'oldest animal' 2007. Disponível em: <http://news.bbc.co.uk/2/hi/science/nature/7066389.stm> acesso em junho 2016.

BANKS, D. A. "Telomeres, cancer, and aging. Altering the human life span". **JAMA: the Journal of the American Medical Association**, v.278, n.16, p.1345–8, 1997.

BERGQUIST, D.C.; WILLIAMS, F.M.; FISHER, C.R. Longevity record for deep-sea invertebrate. **Nature**, v.403, n.6769, p.499-500, 2000.

BERNSTEIN, H.; PAYNE, C.M.; BERNSTEIN, C.; GAREWAL, H.; DVORAK, K. Cancer and aging as consequences of un-repaired DNA damage. **New Research on DNA Damages**, Cp 1, p.1-47, 2008.

BUDOVSKY, A. et al. "LongevityMap: A database of human genetic variants associated with longevity". **Trends in Genetics**, v.29, p.559–560, 2013.

BÜRKLE, A.; BRABECK, C.; DIEFENBACH, J.; BENEKE, S. The emerging role of poly (ADP-ribose) polymerase-1 in longevity. **Int J Biochem Cell Biol**, v.37, n.5, p.1043-1053, 2005.

CAMPISI, J. "Aging, Cellular Senescence, and Cancer". **Annual Review of Physiology**, v.75, p.685–705, 2013.

CHERIF, H.; TARRY, J.L.; OZANNE S.E.; HALES, C.N. Ageing and telomeres: a study into organ-and gender-specific telomere shortening, **Nucleic Acids Res**, v.31, n.5, p.1576-1583, 2003.

CLARK, W.R. "Cycling to senescence **A Means to an End: The biological basis of aging and death.** p.108-126, 1999.

D'ERRICO, M.; PARLANTI, E.; TESON, M.; DEGAN, P.; LEMMA, T.; CALCAGNILE, A.; IAVARONE, I.; JARUGA, P.; ROPOLO, M.; PEDRINI, A.M.; ORIOLI, D.; FROSINA, G.; ZAMBRUNO, G.; DIZDAROGLU, M.; STEFANINI, M.; DOGLIOTTI, E. The role of CSA in the response to oxidative DNA damage in human cells. **Oncogene**, v.26, p.4336-4343, 2007.

DAMM, K. "A highly selective telomerase inhibitor limiting human cancer cell proliferation". **The EMBO Journal**, v.20, n.24, p.6958, 2001.

DE GREY, A.D.N.J. "Life Span Extension Research and Public Debate: Societal Considerations" (PDF). **Studies in Ethics, Law, and Technology**, v.1, n.5, p.1, 2007.

DIDERICH, K.; ALANAZI, M.; HOEIJMAKERS, J.H. Premature aging and cancer in nucleotide excision repair-disorders. **DNA Repair (Amst)**, v.10, n.7, p.772-780, 2011.

DOBASHI, Y.; WATANABE, Y.; MIWA, C.; SUZUKI, S.; KOYAMA, S. "Mammalian target of rapamycin: a central node of complex signaling cascades". **Int J Clin Exp Pathol.**, v.4, n.5, p.476–95, 2011.

DOLLE, M.E.T.; BUSUTTIL, R.A.; GARCIA, A.M.; WIJNHOFEN, S.; VAN DRUNEN, E.; NIEDERNHOFER, L.J.; VAN DER HORST, G.; HOEIJMAKERS, J.H.J.; VAN STEEG, H.; VIJG, J. Increased genomic instability is not a prerequisite for shortened lifespan in DNA repair deficient mice. **Mutat Res**, v.596, p.22-35, 2006.

DOLLE, M.E.T.; GIESE, H.; HOPKINS, C.L.; MARTUS, H.J.; HAUSDORFF, J.M.; VIJG, J. Rapid accumulation of genome rearrangements in liver but not in brain of old mice. **Nature Genetics**, v.17, p.431-434,1997.

EVERITT, A.V.; LE COUTEUR, D.G. Life extension by calorie restriction in humans. **Ann N Y Acad Sci.**, v.14 p.428-33, 2007

FENTON, R. G.; LONGO, D. L. Cancer cell biology and angiogenesis. **Harrison's Principles of Internal Medicine**, Ed, 17, Ch.69, p.498, 2008.

FOK, W.C.; CHEN, Y.; BOKOV, A.; ZHANG, Y.; SALMON, A.B.; DIAZ, V.; JAVORS, M.; WOOD, W.H.; ZHANG, Y.; BECKER, K.G.; PÉREZ, V.I.; RICHARDSON, A. "Mice fed rapamycin have an increase in lifespan associated with major changes in the liver transcriptome". **PloS One**, v.9 n.1, p.83988, 2014.

FREITAS, A.A.; DE MAGALHÃES, J.P. A review and appraisal of the DNA damage theory of ageing. **Mutat Res**, v. 728 n.1-2, p.12-22, 2011.

FRIES, J.F. Aging, Natural Death, and the Compression of Morbidity. **New England Journal of Medicine**, v.303, p.130–35, 1980.

FRIES, J.F.; BRUCE, B.; CHAKRAVARTY, E. Compression of morbidity 1980-2011: a focused review of paradigms and progress. **J Aging Res**, Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3163136/> Acesso em junho 2016.

FRIES, J.F.; CRAPO, L.M. **Vitality and Aging: Implications of the Rectangular Curve**, p.77, 1981.

GAVRILOV, L. A.; Center on Aging, NORC/University of Chicago (2004-03-05). "Biodemography of Human Longevity (Keynote Lecture)". **International Conference on Longevity**, 2004. Disponível em: <http://longevity-science.org/Biodemography.html> Acesso em Junho 2016.

GAVRILOV, L. A.; GAVRILOVA, N. S.; Center on Aging, NORC/University of Chicago (June 2000). "Book Reviews: Validation of Exceptional Longevity". **Population Dev Rev**, v.26, n.2, p.403–4,1991.

GENSLER, H.L.; BERNSTEIN, H. DNA damage as the primary cause of aging. **Q Rev Biol**, v.56, p.279-303, 1981.

GOMES, N.M.; RYDER, O.A.; HOUCK, M.L.; CHARTER, S.J.; WALKER, W.; FORSYTH N.R.; AUSTAD S.N.; VENDITTI, C.; PAGEL, M.; SHAY, J.W.; WRIGHT, W.E.; Comparative biology of mammalian telomeres: hypotheses on ancestral states and the roles of telomeres in longevity determination. **Aging Cell**, v.10, n.5, p.761-768, 2011.

HALL, C. "Staying Alive". **San Francisco Chronicle**, 23 August 1998.

HAMILTON, M.L.; VAN REMMEN, H.; DRAKE, J.A.; YANG, H.; GUO, Z.M.; KEWITT, K.; WALTER, C.A.; RICHARDSON, A. Does oxidative damage to DNA increase with age? **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 98, p.10469-10474, 2001.

HARRIGAN, J.A.; WILSON, D.M.; PRASAD, R.; OPRESKO, P.L.; BECK, G.; MAY, A.; WILSON, S.H.; BOHR, V.A. The Werner syndrome protein operates in base excision repair and cooperates with DNA polymerase β . **Nucleic Acids Res**, p.745-754, 2006.

HARRISON, D.E.; STRONG, R.; SHARP, Z.D.; NELSON, J.F.; ASTLE, C.M.; FLURKEY, K.; NADON, N.L.; WILKINSON, J.E.; FRENKEL, K.; CARTER, C.S.; PAHOR, M.; JAVORS, M.A.; FERNANDEZ, E.; MILLER, R.A.; "Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice". **Nature**, v.460, n. 7253, p. 392-5, 2009.

HART, R.W; SETLOW, R.B. Correlation between deoxyribonucleic acid excision-repair and life-span in a number of mammalian species. **Proc Natl Acad Sci USA**, v.71, n.6, p.2169-2173, 1974.

HASHIMOTO, K.; TAKASAKI, W.; SATO, I.; TSUDA, S. DNA damage measured by comet assay and 8-OH-dG formation related to blood chemical analyses in aged rats. **J Toxicol Sci**, v.32, p. 249-259, 2007.

HAYFLICK, L.; MOORHEAD, P.S. "The serial cultivation of human diploid cell strains". **Exp. Cell Res**, v.25, p.585-621, 1961.

HELBOCK, H.J.; BECKMAN, K.B.; SHIGENAGA, M.K.; WALTER, P.B.; WOODALL, A.A.; YEO, H.C.; AMES, B.N. DNA oxidation matters: the HPLC-electrochemical detection assay of 8-oxo-deoxyguanosine and 8-oxo-guanine. **Proc Natl Acad Sci USA**, v.95, p.288-293, 1998.

HOEIJMAKERS, J.H. DNA damage, aging, and cancer. **N Engl J Med**, v.361, n.15, p.1475-1485, 2009.

HOLMES, G.E; BERNSTEIN, C; BERNSTEIN, H. Oxidative and other DNA damages as the basis of aging: a review. **Mutat Res**, v.275, p.305-315, 1992.

HORNSBY, P. J. "Telomerase and the aging process". **PubMed**, v.42, n.7, p. 575–81, 2007.

HULBERT, A. J.; PAMPLONA R.; BUFFENSTEIN R.; BUTTEMER W. A. "Life and Death: Metabolic Rate, Membrane Composition, and Life Span of Animals", **Physiological Reviews**, v.87, n.4, p.1175-1213, 2007.

INGRAM, D. K.; ROTH, G. S.; LANE, M. A.; OTTINGER, M. A.; ZOU, S.; CABO, R.; MATTISON, J. A. "The potential for dietary restriction to increase longevity in humans: Extrapolation from monkey studies". **Biogerontology**, v.7 n.3 p.143–8, 2006.

JEYAPALAN, J.C.; FERREIRA, M.; SEDIVY, J.M.; HERBIG, U. Accumulation of senescent cells in mitotic tissue of aging primates. **Mech Ageing Dev.**, v.128, n.1, p.36-44, 2007.

JIA, K.; CHEN, D.; RIDDLE, D.L.; "The TOR pathway interacts with the insulin signaling pathway to regulate *C. elegans* larval development, metabolism and life span". **Development**, v.131 n.16, p. 3897–906, 2004.

KAEBERLEIN, M.; POWERS, R.W.; STEFFEN, K.K.; WESTMAN, E.A.; HU, D.; DANG, N.; KERR, E.O.; KIRKLAND, K.T.; FIELDS, S.; KENNEDY, B.K.; "Regulation of yeast replicative life span by TOR and Sch9 in response to nutrients". **Science**, v.310, n.5751, p.1193–6, 2005.

KAPAH, P.; ZID, B.M.; HARPER, T.; KOSLOVER, D.; SAPIN, V.; BENZER, S.; "Regulation of lifespan in *Drosophila* by modulation of genes in the TOR signaling pathway". **Current Biology**, v.14, n.10, p. 885–90, 2004.

KIRKWOOD, T.B.L. Evolution of aging. **Nature**, v.270, n.3,p.301-304, 1977.

KLAPPER, W.; KÜHNE, K.; SINGH, K.K.; HEIDORN, K.; PARWARESCH, R.; KRUPP, G. "Longevity of lobsters is linked to ubiquitous telomerase expression". **FEBS Letters**, v.439, p.143–146, 1998.

KOUBOVA, J.; GUARENTE, L. "How does calorie restriction work?" **Genes & Development**, v.17, n.3, p.313–321, 2003.

LIU, Y.; WANG, Y.; RUSINOL, A.E.; SINENSKY, M.S.; LIU, J.; SHELL, S.M.; ZOU, Y. Involvement of xeroderma pigmentosum group A (XPA) in progeria arising from defective maturation of Prelamin A. **FASEB J**, v.22, 2008.

LU, T.; PAN, Y.; KAO, S.Y.; LI, C.; KOHANE, I.; CHAN, J.; YANKNER, B.A. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. **Nature**, v.429, p.883-891, 2004.

MACRAE, F. "Scientists are a step closer to creating 'elixir of life'". **Daily Mail**, (London). 2008.

MAGALHÃES, J. P. "Aging and Gerontology Glossary", <<http://www.senescence.info/glossary.html>> Acesso em Junho 2016. 2012

MAGNUSON, B.; EKIM, B.; FINGAR, D.C. "Regulation and function of ribosomal protein S6 kinase (S6K) within mTOR signalling networks". **Biochem. J.**, v. 441 n.1 p. 1–21, 2012.

MARZIALI, C. "Reaching Toward the Fountain of Youth". **USC Trojan Family Magazine**, 2010. Disponível em: < <https://news.usc.edu/32854/reaching-toward-the-fountain-of-youth/>> acesso em junho 2016.

MECOCCI, P.; FANO, G.; FULLE, S.; MACGARVEY, U.; SHINOBU, L.; POLIDORI, M.C.; CHERUBINI, A.; VECCHIET, J.; SENIN, U.; BEAL, M.F. Age-dependent increases in oxidative damage to DNA, lipids, and proteins in human skeletal muscle. **Free Radic Biol Med**, v.26, p.303-308, 1999.

MECOCCI, P.; MACGARVEY, U.; KAUFMAN, A.E.; KOONTZ, D.; SHOFFNER, J.M.; WALLACE, D.C.; BEAL, M.F. Oxidative damage to mitochondrial DNA shows marked age-dependent increases in human brain. **Ann Neurol**, v.34, p.609-616, 1993.

MILLER, R.A.; HARRISON, D.E.; ASTLE, C.M.; FERNANDEZ, E.; FLURKEY, K.; HAN, M.; JAVORS, M.A.; LI, X.; NADON, N.L.; NELSON, J.F.; PLETCHER, S.; SALMON, A.B.; SHARP, Z.D.; VAN ROEKEL, S.; WINKLEMAN, L.; STRONG, R. "Rapamycin-mediated lifespan increase in mice is dose and sex dependent and metabolically distinct from dietary restriction". **Aging Cell**, v.13, n.3, p.468–77, 2014.

MITTELDORF, J.; PEPPER, J. "How can evolutionary theory accommodate recent empirical results on organismal senescence?". **Theory in Biosciences**, v.126, n.1, p.3–8, 2007.

MUNRO, D.; BLIER, P.U. The extreme longevity of *Arctica islandica* is associated with increased peroxidation resistance in mitochondrial membranes. **Aging Cell**, v.11, n.5, p.845-55, 2012.

NARAYANAN, L.; FRITZELL, J.A.; BAKER, S.M.; LISKAY, R.M.; GLAZER, P.M. Elevated levels of mutation in multiple tissues of mice deficient in the DNA mismatch repair gene Pms2. **Proc Natl Acad Sci USA**, v.94, p.3122-3127, 1997.

OLSHANSKY, S. J.; RATTAN, S.I. What Determines Longevity: Metabolic Rate or Stability? **Discovery Medicine**, 2009. Disponível em: <<http://www.discoverymedicine.com/S-J-Olshansky/2009/07/25/what-determines-longevity-metabolic-rate-or-stability>> Acesso em junho 2016,

PIEC, I.; LISTRAT, A.; ALLIOT, J.; CHAMBON, C.; TAYLOR, R.G.; BECHET, D. Differential proteome analysis of aging in rat skeletal muscle. **FASEB J**, v.19, p.1143-1145, 2005.

POWERS, R.W.; KAEBERLEIN, M.; CALDWELL, S.D.; KENNEDY, B.K.; FIELDS, S. "Extension of chronological life span in yeast by decreased TOR pathway signaling" **Genes & Development**, v. 20, n.2, p. 174–84, 2006.

PUNGANURU, K.S.; SRIVENUGOPAL, D.B.; SURENDRA, R.; Design and synthesis of a C7 aryl piperlongumine derivative with potent anti-microtubule and mutant p53 reactivating properties, **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.107, p.233–244, 2016.

PUNGANURU, K.S.; SRIVENUGOPAL, D.B.; SURENDRA, R.; Piperlongumine exerts cytotoxic effects against cancer cells with mutant p53 proteins at least in part by restoring the biological functions of the tumor suppressor **International Journal of Oncology**, p.1426-1436, 2016.

RENAULT, V.; THORNELL, L.E.; ERIKSSON, P.O.; BUTLER-BROWNE, G.; MOULY, V.; Regenerative potential of human skeletal muscle during aging. **Aging Cell**, v.1, n. 2, p.132-139. 2003.

REZNICK, D.N.; BRYANT, M.J.; ROFF, D.; GHALAMBOR, C.K.; GHALAMBOR, D.E. "Effect of extrinsic mortality on the evolution of senescence in guppies". **Nature**, v.431, n.7012, p.1095–1099, 2004.

RICKLEFS, R.E.; CADENA, C.D. "Lifespan is unrelated to investment in reproduction in populations of mammals and birds in captivity". **Ecol. Lett.**, v.10, n.10, p.867–872, 2007.

ROSSI, D.J.; BRYDER, D.; SEITA, J.; NUSSENZWEIG, A.; HOEIJMAKERS, WEISSMAN, I.L. Deficiencies in DNA damage repair limit the function of hematopoietic stem cells with age. **Nature**, v. 447, p. 725-730, 2007.

ROZELL, N. "Bowhead Whales May Be the World's Oldest Mammals", **Alaska Science Forum**, Cp. 1529, 2001.

RUTTEN, B.P.F.; SCHMITZ, C.; GERLACH, O.H.H.; OYEN, H.M.; DE MESQUITA, E.B.; STEINBUSCH, H.W.M.; KORR, H. The aging brain: accumulation of DNA damage or neuron loss? **Neurobiology of Aging**, v.28, p.91-98, 2007.

SCHRINER, S.E.; LINFORD, N.J.; MARTIN, G.M.; TREUTING, P.; OGBURN, C.E.; EMOND, M.; COSKUN, P.E.; LADIGES, W.; WOLF, N.; VAN REMMEN, H.; WALLACE, D.C.; RABINOVITCH, P.S. Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria. **Science**, v.308, p.1909-1911, 2005.

SEN, T.; JANA, S.; SREETAMA, S.; CHATTERJEE, U.; CHAKRABARTI, S. Gene specific oxidative lesions in aged rat brain detected by polymerase chain reaction inhibition assay. **Free Radical Res.**, v.41, p.288-294, 2007.

SENS FOUNDATION. Disponível em: <<http://www.sens.org/outreach/conferences/sens-conferences/sens6-2013>>. Acesso em junho de 2016.

SHARPLESS, N.E.; DEPINHO, R.A. How stem cells age and why this makes us grow old. **Nat Rev Mol Cell Biol.**, v. 8, p. 703-713, 2007.

STUART, G.R.; ODA, Y.; DEBOER, J.G.; GLICKMAN, B.W. Mutation frequency and specificity with age in liver, bladder and brain of lacI transgenic mice. **Genetics**, v.154, p.1291-1300, 2000.

SWAIN, U.; SUBBA, R.A.O.K. Study of DNA damage via the comet assay and base excision repair activities in rat brain neurons and astrocytes during aging. **Mech Ageing Dev.**, v.132, p.374-381, 2011.

THOMAS, C. J.; TAN, R. R.; FARAH, J.H.; DANIEL, A.; FELIX, C. C.; EDWARD; J. L.; AZIZ, A. "Telomere maintenance and telomerase activity are differentially regulated in asexual and sexual worms". **PNAS, Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.109, n.9, 2012.

VAUPEL, J. W. "Biodemography of human ageing". **Nature**, v.464, n.7288, p.536–42, 2010.

VERMULST, M.; BIELAS, J.H.; KUJOTH, G.C.; LADIGES, W.C.; RABINOVITCH, P.S.; PROLLA, T.A.; LOEB, L.A. Mitochondrial point mutations do not limit the natural lifespan of mice. **Nature Genetics**, v.39, p.540-543, 2007.

VÉZINA, C.; KUDELSKI, A.; SEHGAL, S.N. "Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle". **J. Antibiot.**, v. 28, n.10, p. 721–6, 1975.

VOGEL, H.; LIM, D.S.; KARSENTY, G.; FINEGOLD, M.; HASTY, P. Deletion of Ku80 causes early onset of senescence in mice. **Proc Natl Acad Sci USA**, v.96, p.10770-10775, 1999.

WALKER, R.; PAKULA, L.; SUTCLIFFE, M.; KRUK, P.; GRAAKJAER, J.; SHAY, J. "A case study of "disorganized development" and its possible relevance to genetic determinants of aging". **Mechanisms of ageing and development**, v.130, n.5, p.350–356, 2009.

WILLIAMS, G. "Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence". **Evolution (Society for the Study of Evolution)**, v.11, n.4, p.398–411, 1957.

WOLF, F.I.; FASANELLA, S.; TEDESCO, B.; CAVALLINI, G.; DONATI, A.; BERGAMINI, E.; CITTADINI, A. Peripheral lymphocyte 8-OHdG levels correlate with

age-associated increase of tissue oxidative DNA damage in Sprague-Dawley rats. Protective effects of caloric restriction. **Exp Gerontol**, v. 40, p.181-188, 2005.

WOLFF, T. "Maximum size of lobsters (Homarus) (Decapoda)". **Crustaceana**, v.34, p.1-14, 1978.