

## **Antioxidantes inibem a Exportação Nuclear da Telomerase Transcriptase Reversa e atrasam a Senescência Replicativa das Células Endoteliais.**

*Judith Haendeler, Jörg Hoffmann, J. Florian Diehl, Mariuca Vasa, Ioakim Spyridopoulos,  
Andreas M. Zeiher, Stefanie Dimmeler.*

### **Resumo**

O envelhecimento está associado com um aumento das espécies reativas de oxigênio intracelulares (EROs) e uma perda da atividade da transcriptase reversa da telomerase (TERT). A incubação com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induziu a exportação nuclear da TERT para o citosol de um modo dependente da quinase da família Src. Por isso, investigamos a hipótese de que o aumento relacionado à idade em espécies reativas de oxigênio (EROs) pode induzir a exportação nuclear de TERT e contribuir para a senescência das células endoteliais. O cultivo contínuo de células endoteliais resultou em um aumento da formação endógena de EROs começando após 29 duplicações populacionais (PDL). Este aumento foi acompanhado por danos no DNA mitocondrial e precedeu o início da senescência replicativa em PDL 37. Junto com a formação avançada de EROs, detectamos uma exportação nuclear de proteína TERT do núcleo para o citoplasma e uma ativação da quinase Src. Além disso, a indução da senescência prematura por baixas concentrações de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> foi completamente bloqueada com o inibidor PP2 da quinase da família Src, o que sugere um papel fundamental para as quinases da família Src na indução do envelhecimento da célula endotelial. A incubação com o antioxidante N-acetilcisteína, a partir de PDL 26, reduziu a formação de ROS intracelular e impediu danos no DNA mitocondrial. Da mesma forma, a exportação nuclear da proteína TERT, a perda na atividade global TERT e o início da senescência replicativa foram atrasados por incubação com N-acetilcisteína. Baixas doses de estatina, atorvastatina (0,1 μmol/L), também tiveram efeitos semelhantes aos de N-acetilcisteína. Conclui-se que ambos os antioxidantes e as estatinas podem retardar o início da senescência replicativa por contrariar o aumento da produção de EROs ligadas ao envelhecimento de células endoteliais.