

Aspectos genéticos do envelhecimento e doenças associadas: uma complexa rede de interações entre genes e ambiente

Genetics aspects of aging and related diseases: a complex network of interactions between genes and environment

Maria Gabriela Valle Gottlieb¹
Denise Carvalho^b
Rodolfo Herberto Schneider^c
Ivana Beatrice Manica da Cruz^d

Resumo

O envelhecimento é um processo dinâmico, no qual ocorrem modificações do nível molecular ao morfo-fisiológico, logo após a maturidade, que induzem ao declínio orgânico, aumentando a susceptibilidade e vulnerabilidade a doenças e à morte. A genética do envelhecimento dedica-se ao estudo da contribuição hereditária da espécie e sua interação com o ambiente, que incidem no aumento de modificações biológicas ao longo do tempo. Fez-se uma revisão sobre estudos realizados na área e que sugerem que o envelhecimento está sob um controle genético-ambiental. Exceto em síndromes, a contribuição genética, tanto para o tempo de vida quanto algumas doenças crônicas (Alzheimer, doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2), é relativamente baixa. Este fato demonstra que fatores ambientais, como estilo de vida e dieta, desempenham papel fundamental no fenótipo do envelhecimento. Ou seja, a genética não é uma rota determinística, e cada vez mais pode ser “manipulada” em benefício da saúde. Além disso, o conhecimento da genética do envelhecimento e doenças associadas proporciona, cada vez mais, a elaboração de instrumentos clínicos para o benefício das pessoas idosas.

Palavras-chave:

envelhecimento;
processos fisiológicos;
susceptibilidade;
vulnerabilidade;
genética médica;
estilo de vida; dieta;
fenótipo; revisão
[tipo de publicação]

Abstract

Aging is a dynamic process, when changes occur from the molecular to the morfo-physiological level, after maturity, leading to the organic decline, increasing susceptibility and vulnerability to diseases and to death. The genetics of aging studies the hereditary contribution of species and interaction with environment, causing biological modifications along time. It is a review of studies on this

Correspondência / *Correspondence*
Maria Gabriela Valle Gottlieb
Av Ipiranga, 6690, 3º andar
90610-000 – Porto Alegre, RS, Brasil
E-mail: vallegot@hotmail.com

subject, suggesting that aging is under a genetic-environmental control. Except for syndromes, the genetic contribution such as life span and some chronic diseases (Alzheimer, cardiovascular diseases and diabetes mellitus type 2) is relatively low. This shows that environmental factors, such as life style e diet, play a fundamental role on aging phenotypes. Genetics is not a deterministic route, and more and more it can be “manipulated” on behalf of health. Moreover, knowledge on the genetic of aging and associated diseases will provide more clinical instruments to benefit elderly people.

Key words: aging; physiological processes; susceptibility; vulnerability; genetics, medical; life style; diet; phenotype; review [publication type]

EXISTE DIFERENÇA ENTRE DESENVOLVIMENTO E ENVELHECIMENTO?

O organismo humano, desde sua concepção até a morte, passa por diversas fases: desenvolvimento, puberdade, maturidade ou estabilização e envelhecimento. E de maneira semelhante às outras fases do desenvolvimento, o envelhecimento também é marcado fundamentalmente por uma série de mudanças que vão desde o nível molecular até o morfofisiológico. Essas mudanças têm início relativamente cedo, ao final da segunda década da vida, perdurando por longo tempo pouco perceptível, até que surjam, no final da terceira década, as primeiras alterações funcionais e/ou estruturais atribuídas ao envelhecimento.³

Em animais complexos, incluindo os seres humanos, o processo de envelhecimento é inexorável. Tal processo condiciona a um progressivo decréscimo na capacidade fisiológica e na redução da habilidade de respostas ao estresse ambiental, levando a um aumento da suscetibilidade e vulnerabilidade a doenças.²⁴

A par dessas evidências, somente na segunda metade do século passado é que o estudo do envelhecimento e doenças associadas abandonou a província das especulações,

e os estudos experimentais e clínicos multiplicaram-se. Em seguida, muitos aspectos do envelhecimento e do idoso passaram a ser discutidos e mais bem conhecidos, permitindo, então, que o estudo aprofundado do fenômeno envelhecimento passasse para ramo central do desenvolvimento científico. A fisiologia celular e a compreensão da imensa rede interconectada do genoma humano têm demonstrado que o fracasso em manter a eficácia de toda a maquinaria que constitui o organismo vivo é um fator inerente ao seu desenho evolutivo, mas não impossível de ser manejado.

Neste sentido, um questionamento feito freqüentemente é se existiria diferença entre desenvolvimento e envelhecimento? Considerando que no momento da fecundação o organismo passa a se autodeterminar, em termos de crescimento e morfo-diferenciação, e assim continua ao longo do seu amadurecimento e reprodução, o envelhecimento seria a última etapa do desenvolvimento.

Entretanto, muitas vezes o termo desenvolvimento é utilizado para identificar todas as mudanças que parecem conduzir a um aumento e eficácia do funcionamento de um organismo. O termo envelhecimento, embora seja difícil estabelecer uma definição con-

ceitual, é freqüentemente empregado para descrever as mudanças morfofuncionais ao longo da vida, que ocorrem após o período reprodutivo sexual e que progressivamente comprometem a capacidade de resposta dos indivíduos ao estresse ambiental e à manutenção da homeostasia.¹⁸ Finch⁷ ressalta que o envelhecimento apresenta, como única característica universal, a observação dessas mudanças ao longo do tempo, independentemente de terem ou não efeito deletério sobre a vitalidade e longevidade. O termo envelhecimento também é usado para descrever virtualmente todas as mudanças dependentes do tempo às quais as entidades biológicas, das moléculas aos ecossistemas, são sujeitas, embora os mecanismos e conseqüências para a função possam ser bastante diferentes.¹⁸

Em revisão sobre a biologia do envelhecimento, Troen²⁴ descreveu que existiriam dois tipos de envelhecimento: o biológico normal e o usual. O envelhecimento normal envolve as mudanças biológicas inexoráveis e universais, características do processo, tais como cabelos brancos, rugas, menopausa, perda da função renal, etc. Entretanto, no envelhecimento usual, além destas alterações biológicas, observamos o aumento da prevalência de doenças crônicas. Essas doenças se originam do acúmulo de danos, ao longo da vida, oriundos sobretudo da interação entre fatores genéticos com hábitos não-saudáveis, como uma dieta desbalanceada, tabagismo, etilismo e sedentarismo. Um estilo de vida inapropriado acaba aumentando a ineficiência metabólica, que contribui substancialmente para a quebra da homeostasia corporal. Tal

fato torna o indivíduo pouco a pouco mais suscetível a lesões orgânicas, culminando no desencadeamento de patologias associadas. Adicionalmente, a alteração da homeostase em indivíduos idosos é provavelmente o resultado de um programa genético que determina uma maior ou menor suscetibilidade e vulnerabilidade a doenças, e em última instância, a morte. Dentre as patologias associadas à idade, a doença cardiovascular é uma das principais representantes do cenário usual de doenças associadas ao envelhecimento. Esta constatação pode ajudar na identificação de causas intrínsecas (genes) e extrínsecas (ambiental) que afetam de maneira singular e diferencial o processo de envelhecimento em cada indivíduo.

A GENÉTICA DO ENVELHECIMENTO

O estudo da genética do envelhecimento surge como mais uma ferramenta imprescindível para ajudar a montar o quebra-cabeça complexo e intrincado que é o processo de envelhecimento e morte de um organismo. O estudo abrange a análise de padrões de herança que determinam a variação na amplitude de tempo de vida e o desenvolvimento de doenças crônico-degenerativas associadas.

Dentro da genética do envelhecimento existem três importantes focos de estudo com abordagens inter-relacionadas, as quais podemos citar:

1. estudo da herança genética familiar: os estudos em genética humana são mais difíceis de serem realizados do que em animais inferiores e em plantas, devido a uma série de

questões éticas e metodológicas envolvidas, mas em estudos familiares, sobretudo com gêmeos, tanto monozigóticos quanto os dizigóticos, é possível verificar que os princípios da hereditariedade também têm validade com relação ao modo de transmissão de inúmeros caracteres humanos. A hereditariedade é uma força conservadora que confere estabilidade a sistemas biológicos. Contudo, nenhum mecanismo composto de moléculas e sujeito aos impactos e interferências do ambiente pode ser perfeito. Com isso é possível produzir seqüências alteradas de DNA-Mutações que são perpetuadas.⁵

Entre os princípios mais importantes da hereditariedade estão os de que o fluxo de informações do genótipo para o fenótipo é unidirecional e que as unidades hereditárias transmissíveis mantêm sua identidade de geração para geração. Contudo, o ambiente pode interferir na transmissão dos caracteres hereditários e induzir a variação. Assim, a não-linearidade da resposta de alguns genótipos à mudança de ambiente resulta na existência de fenótipos distintos como produtos dessa interação. Isso explica por que muitas doenças crônicas (Alzheimer, doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2) têm herdabilidade relativamente baixa, menos de 40%.^{6,25} Os estudos com gêmeos e de história familiar fornecem informações valiosas em relação ao padrão de herança de determinada característica (ligada ao sexo, autossômica dominante ou recessiva, etc.), a distribuição das frequências alélicas e genotípicas dentro de uma população, mas, acima de tudo, contribui imensamente para o entendimento das doenças crônico-degenerativas que afetam o segmento idoso.

2. estudo das modificações epigenéticas do envelhecimento: refere-se ao estudo de mudanças na expressão gênica que ocorrem sem uma mudança na seqüência de DNA. Pesquisas têm mostrado que mecanismos epigenéticos proporcionam um controle transcricional extra, que regulam o modo como os genes são expressos. Esses mecanismos são componentes críticos no crescimento e desenvolvimento normal das células. O genoma humano contém 23.000 genes que devem ser expressos em células específicas em tempo precisos. Mudanças estruturais da cromatina influenciam a expressão gênica: genes são inativados quando a cromatina está condensada (silenciosa); genes são ativados quando a cromatina está aberta (ativa). Estes estados dinâmicos da cromatina são controlados por padrões epigenéticos reversíveis, como metilação do DNA e modificações em histonas.^{21,4} Diversos estudos têm mostrado que anormalidades epigenéticas estão envolvidas no câncer, desordens genéticas e síndromes pediátricas, bem como contribui para doenças autoimunes e envelhecimento.²⁰

3. estudo da expressão de genes associados ao envelhecimento: em humanos, o estudo da expressão de genes associados ao envelhecimento está amplamente direcionado para genes mutados, que são responsáveis pela aceleração do processo de envelhecimento, do que genes que podem retardar esse processo. A existência de doenças geneticamente herdáveis que manifestam vários fenótipos do envelhecimento são conhecidas há bastante tempo. Tais distúrbios genéticos são denominados de síndromes progeróides, porque elas

aceleram alguns, mas não todos, os sinais do envelhecimento normal (Tabela 1). As síndromes progeróides são causadas por mutações em um gene que está envolvido em um ou mais processos de manutenção e integridade

do genoma (replicação, reparo, transcrição e recombinação) para a manutenção somática durante o envelhecimento. Alguns genes são importantes candidatos associados ao envelhecimento, como mostra a tabela 1.

Tabela 1 - Características gerais de síndromes progeróides e as patologias associadas ao envelhecimento precoce em humanos.^{12,13,14,15}

Síndrome Progeróide	Herança	Defeito genético	Expectativa de Vida Máxima (anos)	Patologias Associadas ao Envelhecimento	Alterações Celulares	Alterações Moleculares
Síndrome de Werner	Autossômica Recessiva	Mutação no Gene WRN (família das helicases)	60	Atrofia da pele, perda de cabelo, atrofia muscular, osteoporose, aterosclerose, catarata, diabetes, hiperlipidemia, hipogonadismo e câncer	Rearranjo cromossômico, capacidade reduzida de replicação celular, desenvolvimento lento	Aumento da taxa de mutação, rápido encurtamento dos telômeros, replicação e reparo do DNA defeituoso.
Hutchinson-Gilford-Progeria	Autossômica Dominante	-	25	Atrofia da pele, perda da gordura subcutânea, perda da massa óssea, aterosclerose, hipogonadismo	-	Reparo do DNA defeituoso
Síndrome de Down	Esporádica	Trissomia do 21	70	Amiloidose, Alzheimer, doença vascular, leucemia, diabetes, catarata, hipogonadismo		Elevada síntese do precursor da proteína amilóide (APP), reparo do DNA defeituoso
Síndrome de Cockayne	Autossômica Recessiva	Mutação no gene Cs-B uma ATPase da família Swi2. Mutações em genes da família das helicases	40(?)	Perda da gordura subcutânea, fotosensibilidade na pele, neurodegeneração, hipogonadismo	Sensível aos raios UV	Falha na transcrição e no reparo de nucleotídeos excisados
Ataxia Telangiectasia	Autossômica Recessiva	Perda da ATM, uma proteína kinase do PI-3	40-50	Neurodegeneração, imodeficiência, câncer, alterações oculocutâneas, telangiectasias, hipogonadismo	Interrupções no reparo ciclo celular, rearranjo cromossômico, sensibilidade a radiação ionizante, reduzida capacidade replicativa	Encurtamento telomérico, defeitos no reparo do DNA

No ser humano é muito difícil separar a genética do envelhecimento, da genética da longevidade. Isto porque os diferentes genes envolvidos para uma maior ou menor longevidade podem responder a diversos estímulos ambientais, que quando somados podem afetar diretamente no fenótipo, podendo acelerar ou retardar o processo de envelhecimento. Deste modo, estudos que estabeleçam as relações e interações entre polimorfismos genéticos, ambiente, envelhecimento e resposta adaptativa são fundamentais para o entendimento da determinação dos diferentes fenótipos ligados ao envelhecimento.

GENES DA LONGEVIDADE

Uma variedade de evidências indica que o envelhecimento e a longevidade estão sujeitos à regulação gênica, porém somente na década passada a identidade desses genes começou a ser desvendada. As investigações em modelos experimentais, principalmente em invertebrados (*C. elegans* e *Drosophila melanogaster*), têm proporcionado grandes avanços na descoberta de “genes da longevidade”. Alguns autores denominam os genes responsáveis pela manutenção funcional dos níveis organizacionais de vitagenes ou gerontogenes.¹⁹ (Rattan) Quadro 1

Quadro 1 - Diferentes níveis organizacionais corporal responsáveis pela manutenção funcional no envelhecimento e longevidade dos seres humanos de acordo com Rattan.¹⁶

Níveis Organizacionais	Componentes
Molecular	Manutenção e reparo do genoma (DNA) Fidelidade na Transferência da informação genética Turnover de macromoléculas Síntese de proteínas de estresse Controle de radicais livres
Celular(morfo-bioquímico)	Manutenção da diferenciação celular Controle e regulação da manutenção celular Estabilidade das condições homeostáticas da célula incluindo: manutenção do pH, viscosidade, balanço iônico, controle hídrico Estabilidade das membranas celulares Manutenção das funções celulares
Histológico e de Órgãos	Neutralização e remoção de substâncias químicas tóxicas\ Regeneração tecidual Morte Celular
Fisiológico	Resposta neuronal Resposta hormonal Resposta imune Resposta ao Estresse Termoregulação

A convicção de que genes, bem como o ambiente e fatores comportamentais podem influenciar a taxa de envelhecimento dentro de uma espécie, se consolidou a partir da demonstração de que é possível selecionar linhagens de *Drosophila* com longevidade aumentada ou curta. Com relação à mosca-das-frutas *Drosophila*, cientistas têm identificado uma variedade de mutações que aumentam a expectativa de vida ou modificam a extensão da expectativa de vida, através de outras mutações ou por interações genético-ambientais.¹² Tais genes são denominados genes da longevidade. Entretanto, camundongos também são ótimos modelos experimentais muito utilizados em estudos sobre o desenvolvimento e envelhecimento, devido a sua anatomia mais complexa e ao conhecimento a respeito de seu metabolismo e fisiologia. Alguns genes já foram identificados, e mutações nos mesmos, afetando a sua função, influenciam no desenvolvimento e na longevidade. Os genes da longevidade podem influenciar na expectativa de vida de várias formas:^{19,12}

1. a total ou parcial ablação do gene pode aumentar ou diminuir a expectativa de vida;
2. a superexpressão do gene ou um alelo particular pode aumentar ou diminuir a expectativa de vida;
3. a interação com o ambiente pode interferir na extensão da expectativa de vida.

Mas afinal, que genes seriam estes e em que rotas metabólicas estariam atuando?

GENES QUE “CAUSAM” O ENVELHECIMENTO: esta categoria inclui genes

que desencadeiam o processo de envelhecimento precoce. Os exemplos clássicos destes genes que levam ao acúmulo acelerado das modificações biológicas associadas ao envelhecimento e à morte precoce dos seus portadores são: o gene da Síndrome de Hutchinson-Gilford e da Síndrome de Werner (WRN).¹²Tabela 1

GENES QUE ALTERAM A LONGEVIDADE ASSOCIADOS A DOENÇAS: genes que causam ou aumentam o risco de doenças podem levar a uma diminuição dramática da expectativa de vida. Entretanto, apesar de existirem evidências de que determinados genes estejam associados à longevidade, é muito difícil que todos os genes candidatos ao aumento ou encurtamento da mesma o sejam para todas as populações humanas. Sendo o envelhecimento e, portanto, a longevidade, uma característica multifatorial, a não ser nos casos das síndromes de Werner e progeria, as demais mutações associadas à longevidade dependem provavelmente da interação de outras variáveis. Exemplos de genes associados à longevidade têm sido descobertos com relativa frequência nos últimos anos: apolipoproteína E (APO E), enzima conversora da angiotensina (ECA), PAI-1, MnSOD (superóxido dismutase dependente de manganês), genes do complexo de histocompatibilidade (MHC), entre outros.¹²Tabela 2

GENES QUE DETERMINAM O TIPO DE IDOSO QUE SEREMOS: existem muitos genes envolvidos com o processo de envelhecimento e com o surgimento de doenças crônicas não-transmissíveis. Contudo, as diferenças na genética de cada ser hu-

mano podem ajudar a determinar como e quando teremos cabelos brancos ou desenvolveremos algumas patologias, como: osteoporose, diabetes tipo II, declínio cognitivo, senescência imune ou outras complicações. Alguns autores

têm descrito mutações que produzem uma ou mais mudanças em diversos níveis (molecular, fisiológico e bioquímico) em idosos, que podem acelerar processos patológicos.¹² Alguns exemplos estão listados na tabela 2.

Tabela 2 - Genes que desempenham papel protetor contra o aparecimento de doença associadas ao envelhecimento em humanos

Gene	Função/Características	Comentários	Referências
APO E	Metabolismo das lipoproteínas	O alelo E2 é frequentemente encontrado em centenários, enquanto que o alelo E4 está associado a estados demenciais e DCV.	Schachter et al. 1994 ¹⁸
ECA	Enzima conversora de Angiotensina	Desempenha um papel importante na pressão sanguínea.	Schachter et al. 1994 ¹⁸
PAI1	Ativador do Inibidor de Plasminogênio	Desempenha um papel importante na coagulação sanguínea, afetando assim o risco de infarto.	Mannucci et al. 1997 ¹⁹
HLA-DR	Complexo Maior de Histocompatibilidade	A variante DR é frequente em centenários; resistentes a infecções e inflamações?	Ivanova et al. 1998 ²⁰
WRN	Síndrome autossômica dominante	Gene responsável pela síndrome de Werner; mutação leva ao envelhecimento precoce e uma série de doenças associadas, como: câncer, cataratas, osteoporose etc.	Yu et al. 1996 ²¹ Huang et al. 1998 ²² Martin and Oshima 2000 ²³

EPIDEMIOLOGIA DO CURSO DE VIDA: modificações do programa genético do desenvolvimento

Evidências científicas mais recentes sugerem que não é só o estilo de vida do indivíduo adulto que interfere na evolução de doenças na velhice. As condições de vida pré-natal e pós-natal também são importantes e precisam ser controladas, a fim de diminuir a prevalência dessas doenças na população. Estudos mostraram que condições de desnutri-

ção detectadas pelo baixo-peso ao nascer tornam esses indivíduos mais suscetíveis a doenças cardiovasculares na fase adulta, bem como a deficiência de alguns compostos nutricionais, como é o caso do folato.

Estudos recentes têm demonstrado que, ainda que a deficiência do folato na gestação não chegue a gerar fetos malformados, a mesma modifica padrões do desenvolvimento (principalmente do cérebro) que aumentam a suscetibilidade da criança para desen-

volver, na fase da adolescência e do adulto jovem, distúrbios neuropsiquiátricos como a esquizofrenia, etc. A influência da nutrição materno-infantil nas doenças adultas é explicada através da hipótese de que a deficiência do folato faz com que as células que estão sendo formadas no embrião precisem se adaptar metabolicamente à falta do composto. Tal adaptação, que não é esperada no desenvolvimento normal, é transmitida a todas as células que se originarão e, assim, permanecem na fase adulta e idosa da pessoa.²³

As evidências de que as condições intra-uterinas podem afetar a suscetibilidade a doenças crônicas não-transmissíveis nos idosos impulsionaram a construção de um novo conceito da “epidemiologia do curso de vida”.¹⁵

Segundo a hipótese de Baker et al.¹, fatores ambientais, principalmente a nutrição, atuam em estágios iniciais do desenvolvimento, programando os riscos para o surgimento precoce de doenças cardiovasculares e distúrbios metabólicos, bem como morte prematura (adultos jovens). A hipótese gerada por Baker et al.¹ propunha que alterações na nutrição e no estado endócrino do feto resultariam em adaptações de desenvolvimento que modificariam permanentemente sua estrutura, fisiologia e metabolismo.

Talvez este seja o mais dramático exemplo de que a interação gene-ambiente afete o envelhecimento e a longevidade. Isto porque o desenvolvimento, em todos os estágios, obedece a um programa genético bem estabelecido, ainda que tenha alguns períodos mais flexíveis a respostas ambientais. Sendo assim,

a interferência na programação genética do desenvolvimento cria uma cascata de eventos metabólicos que atuam na vida tardia do indivíduo. Talvez esta seja uma das explicações da razão pela qual muitas vezes indivíduos sem risco genético ou ambiental aparente acabam desenvolvendo tais morbidades.

A idéia de que os estados nutricionais da fase intra-uterina e do início da infância podem afetar a prevalência de doenças crônico-degenerativas atinge o Brasil de modo dramático, já que a população mais pobre, além de ser mais suscetível às doenças transmissíveis, tende a concentrar grupos mais suscetíveis a doenças crônico-degenerativas como obesidade, hipertensão, dislipidemia, doenças cardiovasculares, entre outras.

Nestes termos, o lançamento de programas de prevenção baseados no repasse de informações a indivíduos adultos ou idosos também deve ser feito de modo paralelo à implementação de um programa de educação para a saúde, a partir da idéia de que os educadores de todos os níveis e especializações precisam ser capacitados com conhecimento que permita desenvolver metodologias educacionais voltadas à formação de uma nova consciência, tanto nas novas gerações quanto nas mais idosas, com vistas a uma vida saudável.

CONCLUSÃO

Os conhecimentos sobre genética, biologia molecular e evolutiva do envelhecimento, aliados aos fatores ambientais, tais como nutrição, estilo de vida e características biopsi-

cossociais, são o caminho para se começar a desvendar a rede de complexidade biológica que envolve os processo de saúde, doença, envelhecimento e longevidade humana. A partir desses conhecimentos, será possível desenvolver drogas mais eficazes e com menos efeitos adversos, bem como construir estratégias que permitirão “a personalização da prevenção” de múltiplas doenças ligadas ao envelhecimento, desde as fases mais precoces da vida.

NOTAS

- ^a Bióloga, Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Pesquisadora Associada no Laboratório de Genômica do Desenvolvimento, Departamento de Morfologia, Universidade Federal de Santa Maria. E-mail: vallegot@hotmail.com.
- ^b Farmacêutica, Doutora em Gerontologia Biomédica pelo Instituto de Geriatria e Gerontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Professora no Departamento de Biologia e Farmácia da Universidade de Santa Cruz. Pesquisadora Associada no Laboratório de Genômica do Desenvolvimento, Departamento de Morfologia, Universidade Federal de Santa Maria. E-mail: dpuc@terra.com.br
- ^c Médico Geriatra, Mestre e Doutor em Clínica Médica – área de concentração em Geriatria, professor no Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS, chefe do Serviço de Geriatria do Hospital São Lucas da PUCRS.
- ^d Bióloga, Doutora em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professora Adjunta e Pesquisadora no Departamento de Morfologia, Centro de Ciências da Saúde. Laboratório de Genômica do Desenvolvimento, Universidade Federal de Santa Maria. E-mail: ibmcruz@hotmail.com

AGRADECIMENTOS

Agradecemos especialmente à professora doutora Carla Schwanke, pelo auxílio prestado aos autores deste artigo.

REFERÊNCIAS:

1. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Bone Miner J* 1989; 298:564-7.
2. Bohr VA, Dianov G, Balajee A, May A, Orren DK. DNA repair and transcription in human premature aging disorders. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc* 1998;3:11-3.
3. Carvalho Filho ET. Fisiologia do Envelhecimento. In: Papaléo Netto M, organizador. *Gerontologia: a velhice e o envelhecimento em visão globalizada*. São Paulo: Atheneu; 2000. p.60.
4. Feinberg AP, Tycko B. The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:143-53.
5. Finch CE, Tanzi RE. Genetics of aging. *Science* 1997; 278: 407-11.
6. Finch CE, Ruvkun G. The genetics fo aging. *Annu Rev Genomics Human Genet* 2001; 2: 435-62.
7. Finch CE. *Longevity, senescence and the genome*. Chicago: University of Chicago Press; 1990.
8. Fry M, Loeb LA. The three faces of the WS helicase. *Nat. Genet* 1998; 19: 308-9.
9. Goto M. Hierarchical deterioration of body systems in Werners syndrome: implications for normal ageing. *Mech. Ageing Dev* 1997; 98: 239-54.
10. Hayflick L. *Como e porque envelhecemos*. São Paulo: Campus; 1996. 366p.
11. Huang S, Li B, Gray MD, Oshima J, Mian IS, Campisi J. The premature aging syndrome protein, WRN, is a 3¢ to 5¢ exonuclease. *Nature Genetics* 1998; 20: 114-6.
12. ILC Workshop Report: longevity genes: from primitive organisms to humans. *International Longevity Center – USA*. 2002.

13. Ivanova R, Henon N, Lepage V, et al. HLA-DR alleles display sex-dependent effects on survival and discriminate between individual and familial longevity. *Hum. Mol. Genet* 1998; 7: 187–94.
14. Johnson B, Sinclair DA, Guarente L. Molecular biology of aging. *Cell* 1999; 96: 291–302.
15. Kuh D, Ben-Shlomo Y, Lynch J, Hallqvist J, Power C. Life Course Epidemiology. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57:778–83.
16. Mannucci PM, Mari D, Merati G et al. Gene polymorphisms predicting high plasma levels of coagulation and fibrinolysis proteins. A study in centenarians. *Arterioscler. Thromb. Biol* 1997; 17: 755–9.
17. Martin GM, Oshima J. Lessons from human progeroid syndromes. *Nature* 2000; 408: 263–6.
18. Oliveira KA, DA Cunha GL, DA Cruz IBM, et al. Estudo da longevidade e envelhecimento no modelo experimental *Drosophila melanogaster*. In: Sacchet FAM, organizadora. *Genética para que te quero?* 1. ed. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1999. p. 195-200.
19. Rattan SI. The nature of gerontogenes and vitagenes: antiaging effects of repeated heat shock on human fibroblasts. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 1998; 854(1):54-60.
20. Rodenhiser D, Mann M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *CMAJ* 2006; 174 (3):160-7.
21. Rountree MR, Bachman KE, Herman JG, et al. DNA methylation, chromatin inheritance, and cancer. *Oncogene* 2001; 20: 3156-65.
22. Schachter F, Faure-Delanef L, Guenot F, et al. Genetic association with human longevity at the APOE and ACE loci. *Nature Genetics* 1994, 6: 29–32.
23. Stover PJ, Garza C. Bringing individuality to public health recommendations. *J Nutr* 2002 Aug; 132(8 Suppl):2476S-80S.
24. Troen RB. The biology of aging. *The Mount Sinai Journal Of Medicine* 2003, 70(1): 3-22.
25. Willitt WC. Balancing life-style and genomics research for disease prevention. *Science* 2002; 296:695-8.
26. Yu CE, Oshima J, Fu FH, et al. Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 1996; 272: 258–62.

Recebido em: 25/5/2007

Aceito: 1/8/2007

