

# ESTRATÉGIAS ANTI-AGING BASEADAS EM MOLÉCULAS QUÍMICAS NATURAIS COMO POTENTES ATIVADORES DE TELOMERASE

Rodrigo Cé<sup>1</sup>  
Carla Klais Maciel<sup>2</sup>  
Laura Cunha Bagini<sup>3</sup>  
Giuliana Robetti França<sup>4</sup>  
Everton Padilha<sup>5</sup>  
Raphael Sahl<sup>6</sup>  
Nely Norder Tschurtschenthaler<sup>7</sup>

CÉ, R.; MACIEL, C. K.; BAGINI, L. C.; FRANÇA, G. R.; PADILHA E.; SAHD, R.; TSCHURTSCHENTHALER, N. N. Estratégias anti-aging baseadas em moléculas químicas naturais como potentes ativadores de telomerase. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**. Umuarama. v. 26, n. 3, p. 1229-1247, set./dez. 2022.

**RESUMO:** Mesmo em tempos modernos, os grandes avanços tecnológicos não permitem de forma comprovada retardar o envelhecimento nos seres humanos. Neste sentido, uma das estratégias é o uso de moléculas químicas naturais que possuem a ação de ativadores de telomerase, uma vez de que a telomerase é uma ribonucleoproteína transcriptase reversa que possui a função de alongar os telômeros e neutralizar a erosão normal dos telômeros. Neste contexto, este estudo de revisão dedicou-se a aprofundar o conhecimento sobre o uso de moléculas químicas naturais derivadas de plantas que possuem função de ativadores de telomerase para atividade anti-aging. Inúmeras moléculas têm sido propostas e, estudadas os seus mecanismos com o intuito de desenvolver novas ferramentas para prevenir/retardar e tratar doenças relacionadas a idade e o envelhecimento. Adicionalmente, o uso de moléculas como ativadores da telomerase têm sido um meio de prolongar o encurtamento dos telômeros, como no caso, de moléculas isolada da erva *Astragalus membranaceus* (TA-65), curcumina, silbinina e alicina; ademais, outras moléculas de origem natural possuem atividade anti-aging comprovadas, conforme reportadas nesta revisão. Sendo assim, a procura por biomarcadores à base de compostos químicos naturais que estimulem a telomerase, a fim de prolongar a vida dos telômeros e assim, retardar o processo de envelhecimento do organismo têm despertado o interesse de diversos pesquisadores ao redor do mundo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Telomerase; Telômeros; Anti-aging; Moléculas químicas naturais.

---

DOI: [10.25110/arqsaude.v26i3.20228998](https://doi.org/10.25110/arqsaude.v26i3.20228998)

<sup>1</sup>Doutor em Ciências Farmacêuticas. Universidade Paranaense (UNIPAR) – Campus Cascavel.

E-mail: [rodrigoce@prof.unipar.br](mailto:rodrigoce@prof.unipar.br)/[biorodce@gmail.com](mailto:biorodce@gmail.com) ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9453-676X>

<sup>2</sup>Discente do Curso de Biomedicina. Universidade Paranaense (UNIPAR) – Campus Cascavel.

E-mail: [carlaklais@hotmail.com](mailto:carlaklais@hotmail.com)

<sup>3</sup>Discente do Curso de Biomedicina. Universidade Paranaense (UNIPAR) – Campus Cascavel.

E-mail: [lauracbagini@gmail.com](mailto:lauracbagini@gmail.com)

<sup>4</sup>Discente do Curso de Biomedicina. Universidade Paranaense (UNIPAR) – Campus Cascavel.

E-mail: [giuliana.biomedicina@gmail.com](mailto:giuliana.biomedicina@gmail.com)

<sup>5</sup>Mestre em Imunologia Básica e Aplicada. Universidade Paranaense (UNIPAR) – Campus Cascavel.

E-mail: [epadilha@prof.unipar.br](mailto:epadilha@prof.unipar.br)

<sup>6</sup>Mestre em Medicina: Ciências Médicas. Universidade Paranaense (UNIPAR) – Campus Cascavel.

E-mail: [raphael@prof.unipar.br](mailto:raphael@prof.unipar.br)

<sup>7</sup>Mestre em Biotecnologia Aplicada à Agricultura. Universidade Paranaense (UNIPAR) – Campus Cascavel.

E-mail: [nely@prof.unipar.br](mailto:nely@prof.unipar.br)

## ANTI-AGING STRATEGIES BASED ON NATURAL CHEMICAL MOLECULES AS POTENT TELOMERASE ACTIVATORS

**ABSTRACT:** Even in modern times, the great technological advances do not allow in a proven way to delay aging in humans. In this sense, one of the strategies is the use of natural chemical molecules that have telomerase activators, since telomerase is a ribonucleoprotein reverse transcriptase that has the function of lengthening telomeres and neutralizing the normal erosion of telomeres. In this context, this review study was dedicated to deepening the knowledge about the use of natural chemical molecules derived from plants that have telomerase activator function for anti-aging activity. Numerous molecules have been proposed and their mechanisms studied in order to develop new tools to prevent/delay and treat aging-related diseases. Additionally, the use of molecules as telomerase activators has been a means of prolonging the shortening of telomers, as in the case of molecules isolated from the herb *Astragalus membranaceus* (TA-65), curcumin, silbinin and allicin; in addition, other molecules of natural origin have proven anti-aging activity, as reported in this review. Therefore, the search for biomarkers based on natural chemical compounds that stimulate telomerase in order to prolong the life of telomeres and, thus delay the aging process of the organism has aroused the interest of several researchers around the world.

**KEYWORDS:** Telomerase; Telomeres; Anti-aging; Natural chemical molecules.

## ESTRATEGIAS ANTIENVEJECIMIENTO BASADAS EN MOLÉCULAS QUÍMICAS NATURALES COMO POTENTES ACTIVADORES DE LA TELOMERASA

**RESUMEN:** Aún en los tiempos modernos, los grandes avances tecnológicos no permiten de manera comprobada retrasar el envejecimiento en los humanos. En este sentido, una de las estrategias es el uso de moléculas químicas naturales que tengan activadores de la telomerasa, ya que la telomerasa es una ribonucleoproteína transcriptasa inversa que tiene la función de alargar los telómeros y neutralizar la erosión normal de los telómeros. En este contexto, este estudio de revisión se dedicó a profundizar en el conocimiento sobre el uso de moléculas químicas naturales derivadas de plantas que tienen función activadora de la telomerasa para la actividad anti-envejecimiento. Se han propuesto numerosas moléculas y se han estudiado sus mecanismos para desarrollar nuevas herramientas para prevenir/retrasar y tratar enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Adicionalmente, el uso de moléculas como activadores de la telomerasa ha sido un medio para prolongar el acortamiento de telomers, como es el caso de moléculas aisladas de la hierba *Astragalus membranaceus* (TA-65), curcumina, silbinina y alicina; además, otras moléculas de origen natural han demostrado actividad anti-envejecimiento, como se reporta en esta revisión. Por ello, la búsqueda de biomarcadores basados en compuestos químicos naturales que estimulen la telomerasa para prolongar la vida de los telómeros y así retrasar el proceso de envejecimiento del organismo ha despertado el interés de varios investigadores a nivel mundial.

**PALABRAS CLAVE:** Telomerasa; Telómeros; Anti-envejecimiento; Moléculas químicas naturales.

---

### 1. INTRODUÇÃO

De acordo com a World Urbanization Prospects, até 2050, a população mundial com 75 anos ou mais, triplicará (KASAI, 2021). Esses dados sugerem um aumento progressivo na expectativa de vida das pessoas em todo o mundo. As alterações fisiológicas progressivas que surgem na velhice englobam a soma de inúmeros fatores, os quais estão envolvidos diretamente no processo de envelhecimento e, atuam especificamente em células e proteínas presentes no organismo humano (CAMPISI, 1997). Alterações bioquímicas, morfológicas, psicológicas e entre outras podem se manifestar causando diversos impactos na qualidade de vida e saúde de pessoas com idade avançada

(HORNSBY, 2007). Nesse sentido, salienta-se que as alterações fisiológicas variam de organismo-para-organismo, porém, estão de alguma forma correlacionadas com os processos inflamatórios e o estresse oxidativo que, juntamente com o sedentarismo, o tabagismo e outros podem acelerar o processo de envelhecimento do organismo (LUDLOW *et al.*, 2013; PARK e YEO, 2013).

A telomerase é uma ribonucleoproteína que consiste de um domínio matriz de RNA e uma proteína catalítica de transcriptase reversa (FORSYTH *et al.*, 2002), ou seja, a telomerase é uma enzima que têm a função de sintetizar uma sequência específica do DNA nos telômeros (BLACKBURN *et al.*, 2006; HARLEY, 2005). Os telômeros (Fig.1) são essenciais para proteger as extremidades cromossômicas de serem reconhecidas como "DNA quebrado" (AYOUAZ, 2007). Ademais, a telomerase é essencialmente ativa no início da vida (período fetal) e mantida durante a idade adulta, especialmente na linhagem germinativa e também em algumas células do sistema imunológico (FORSYTH *et al.*, 2002; HAUSSMANN *et al.*, 2007). Em virtude disso, o DNA telomérico não pode ser totalmente replicado pelas DNA-polimerases convencionais, assim como, os telômeros sofrem um processo de degradação resultando em dano oxidativo (WRIGHT *et al.*, 2001); neste contexto, os telômeros à medida do tempo se encurtarão assim como o processo de divisão celular.

Cabe ressaltar que as células-tronco somáticas adultas são efetivas na ativação da telomerase no decorrer da regeneração tecidual, no entanto, os estágios de ativação são limitados para evitar a perda de telômeros e, esse processo pode leva à uma diminuição na ativação dos telômeros durante o processo de estresse e envelhecimento (EFFROS, 2007; EPEL, 2009). É notório de que a telomerase têm uma função primária para a renovação dos tecidos, bem como, pode ser considerada um alvo terapêutico propício para inibir o envelhecimento fisiológico e assim, aumentar a vida das células envolvidas neste processo (RANDO, 2006).

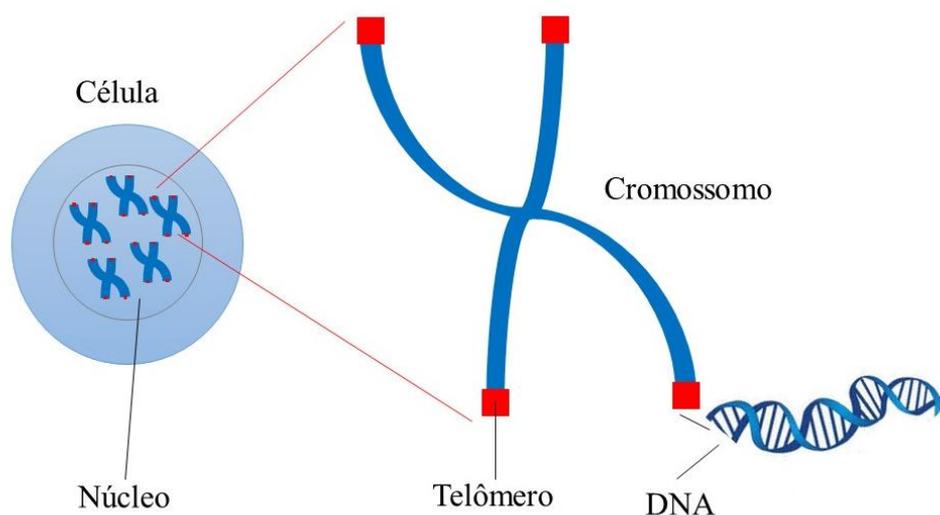
Tomás-Loba *et al.*, (2008) verificaram em linhagens de camundongos geneticamente modificados que a ativação dos telômeros prolongou o tempo de vida em cerca de 40%. Inúmeras das propriedades correlacionadas ao rejuvenescimento da telomerase tem sido estudada por meio de camundongos transgênicos, os quais expressam subunidades da telomerase (BOCCARDI e HERBIG, 2012). Adicionalmente, outros estudos sugerem que o encurtamento dos telômeros podem estar relacionados a doenças cardiovasculares (HAYCOCK *et al.*, 2014), obesidade (NJAJOU *et al.*, 2012) e diabetes mellitus (ZHAO *et al.*, 2013). Sendo assim, uma das consequências da malignidade é a propensão de ocorrerem divisões celulares as quais se correlacionam com a parada do crescimento dos telômeros, por meio da reativação da telomerase (BLACKBURN, 1992).

Em células pós-mitóticas não ocorrem tensões replicativas, ao contrário das células mitóticas, portanto, alguns tecidos podem apresentar um grau mais elevado de envelhecimento biológico do que outros (BROWN *et al.*, 2017) - uma vez que os telômeros são apontados como sendo os “herdeiros”

possíveis para biomarcadores de envelhecimento (NEEDHAM *et al.*, 2013) - e a procura desses biomarcadores têm despertado o interesse para o uso de moléculas terapêuticas que estimulem uma atividade na telomerase a fim de prolongar a vida dos telômeros (BERNARDES DE JESUS *et al.*, 2012). Nesse contexto, o desenvolvimento e o uso de compostos químicos derivados de plantas tem sido uma estratégia inovadora para ativar a telomerase (SPROUSE *et al.*, 2012).

Devido de que a enzima telomerase é responsável pela restauração do DNA, os ativadores da telomerase podem ser uma excelente ferramenta para prolongar a atividade anti-aging. Neste contexto, o objetivo desta revisão de literatura é vislumbrar e aprofundar o conhecimento sobre o uso de possíveis moléculas químicas naturais derivadas de plantas que possuem a função de ativar a telomerase, para efetividade anti-aging.

Figura 1: Os telômeros: a chave do envelhecimento.



## 2. METODOLOGIA

Esta pesquisa de literatura possui uma abordagem qualitativa e quantitativa seguindo a relevância do tema “Estratégias anti-aging baseadas em moléculas químicas naturais que ativam a telomerase”. Diante disso, foram realizadas pesquisas em diversas plataformas de dados científicos, tais como: *Portal da Web of Science*, *Educational Resources Information Center (ERIC)*, *Scientific Electronic Library Online (SCIELO)* e *U.S National Library of Medicine (PUBMED)*. Para a pesquisa qualitativa foram preconizados periódicos eletrônicos que apresentaram significância para este tema, enquanto para a pesquisa quantitativa, os dados foram coletados nas bases “*WEB OF SCIENCE*”; “*ERIC*”; “*SCIELO*” e “*PUBMED*” considerando os cruzamentos das palavras “*anti-aging\* chemical molecules\* telomerase\* and telomeres*”.

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Contexto Histórico - Envelhecimento e Longevidade

Em 1985 foi descoberta no organismo unicelular *Tetrahymena* a atividade enzimática do telômero (GREIDER e BLACKBURN, 1985) e, posteriormente, ficou evidenciado de que a telomerase é considerada um indicador em cânceres humanos (KIM *et al.*, 1994; SHAY e BACCHETTI, 1997). Diversos estudos já concluíram de que os telômeros encurtam com o passar dos anos e, isso já está ficou bem evidenciado e esclarecido, desde a descoberta da telomerase/telômeros, tanto *in vitro* quanto *in vivo* (KIM *et al.*, 1994; HARLEY *et al.*, 1990; HASTIE *et al.*, 1990; DE LANGE *et al.*, 1990; SARKAR e BOLANDER, 1995; COUNTER *et al.*, 1992) juntamente com outros fatores, os quais alterar a senescência celular. Neste sentido, sabe-se de que na maioria dos cânceres em humanos, há uma expressão da telomerase, bem como, possuem telômeros encurtados ((KIM *et al.*, 1994). O princípio do envelhecimento pode ser determinado como sendo uma “diminuição” funcional progressiva das funções dos tecidos e, essa diminuição pode gerar perda das funções em células pós-mitóticas e também a incapacidade de divisões celulares, sendo assim, o envelhecimento não é considerado uma doença (AUBERT e LANSDORP, 2008).

Moorhead e Hayflick (1961) observaram que há uma parada de divisão celular após cinquenta duplicações cumulativas e, esse fenômeno ficou conhecido por limite de Hayflick, posteriormente, senescência replicativa. A telomerase é uma ribonucleoproteína transcriptase reversa que possui a função de alongar os telômeros (GREIDER e BLACKBURN, 1985) e neutralizar a erosão normal dos telômeros. Neste contexto, presumem-se de as células “mortais” e “imortais” estão nos telômeros (MEYNE *et al.*, 1989). A atividade da telomerase é superior em células progenitoras primitivas (ELWOOD, 2004) e na maioria dos tecidos humanos não há a presença da telomerase detectável (COLLINS e MITCHELL, 2002). Sendo assim, se a telomerase for capaz de prevenir a senescência replicativa, poderá também prevenir o envelhecimento celular e auxiliar no processo de anti-aging, bem como, na capacidade de renovação das células (DE MAGALHÃES e TOUSSAINT, 2004).

O envelhecimento envolve diversos fatores os quais com o tempo vão diminuindo a vida funcional das células. Os principais fatores moleculares que estão envolvidos no processo de envelhecimento incluem: senescência celular, disfunção mitocondrial, alterações epigenéticas, atrofia de telômeros e dentre outras (LÓPEZ-OTÍN *et al.*, 2013). A perda funcional dos telômeros é apontado como sendo a causa primária do processo de envelhecimento (LÓPEZ-OTÍN *et al.*, 2013), sendo assim, o encurtamento dos telômeros induzem a senescência celular (COLLADO *et al.*, 2007; MUÑOZ-ESPÍN e SERRANO, 2014). Outro fator a considerar é de que danos ao DNA podem também resultar na propagação de células com telômeros curtos, os quais podem induzir fusões cromossômicas levando ao surgimento de doenças vinculadas a idade, como é o caso do câncer (COUNTER *et al.*, 1992; CHIN *et al.*, 1999).

Por volta do ano 2000, a partir de pesquisas com extratos de produtos naturais e medicamentos chineses foi descoberto o *Astragalus membranaceus* (TA-65) - um ativador de molécula definido da telomerase (HARLEY *et al.*, 2011; HARLEY *et al.*, 2013). O TA-65 se tornou interessante como molécula ativadora da telomerase em função do seu potencial benéfico para a regulação dos telômeros. Na ausência da telomerase, os telômeros vão se encurtando a cada processo de divisão celular devido a fatores como o estresse oxidativo e outros processos de danos ao DNA nas extremidades dos cromossomos, levando ao processo de senescência celular (HARLEY *et al.*, 2013). Neste contexto, estudos demonstraram que o TA-65 apresentou progressos significativos em biomarcadores que estão envolvidos no processo de envelhecimento, cardiovasculares, imunes, inflamatórios e ósseos sem apresentar toxicidade significativa (DE JESUS *et al.*, 2011; HARLEY *et al.*, 2013). Adicionalmente, os participantes que fizeram o uso do TA-65 com outros suplementos apresentaram bons resultados com relação aos marcadores de saúde, em particular ao CMV +1 (citomegalovírus).

### **3.2 Telômeros - Doenças Relacionadas à Idade, Estresse Oxidativo e Telomerase como alvos terapêuticos**

Dentre as diversas circunstâncias que induzem o encurtamento dos telômeros, podemos citar tais doenças como câncer (WILLEIT *et al.*, 2010), doença pulmonar obstrutiva crônica (RODE *et al.*, 2013), diabetes (SALPEA *et al.*, 2010), doença cardiovascular (HUZEN *et al.*, 2020), obesidade (MÜZZINLER *et al.*, 2014) e dentre outras. Adicionalmente, observou-se de que os telômeros curtos tinham uma associação maior à aterosclerose de início precoce. Ademais, o estresse oxidativo é capaz de induzir danos ao DNA levando a indução de disfunções celulares e o envelhecimento do organismo (HAIGIS e YANKNER, 2010), diabetes (PARAVICINI e TOUYZ, 2006), carcinogênese (TRACHOOTHAM *et al.*, 2009) e dentre outras. Devido à presença do triplete G-telomérico, o DNA dos telômeros são suscetíveis aos danos oxidativos (HEWITT *et al.*, 2012), no entanto, o estresse oxidativo crônico induz uma diminuição dos mecanismos envolvidos no reparo do DNA telomérico (HOUBEN *et al.*, 2008).

Diversas moléculas têm sido propostas e estudadas os seus mecanismos com o intuito de desenvolver novas ferramentas para prevenir e tratar doenças relacionadas a idade e o envelhecimento (DE MAGALHÃES *et al.*, 2017). Neste sentido, inúmeros estudos têm sido conduzidos em prol de elucidar a função dos telômeros no organismo, neste contexto, um composto isolado da erva *Astragalus membranaceus* (TA-65) (conforme previamente relatado anteriormente) vêm demonstrando um leve aumento no comprimento dos telômeros em modelos de zebra finches (REICHERT *et al.*, 2014), camundongos (DE JESUS *et al.*, 2011) e em humanos (HARLEY *et al.*,

2011). Esse ativador de telomerase (TA-65) têm melhorado significativamente diversos fatores que estão correlacionados com o envelhecimento em camundongos e em humanos.

### 3.3 Produtos naturais com ativadores de telomerase e importância farmacêutica

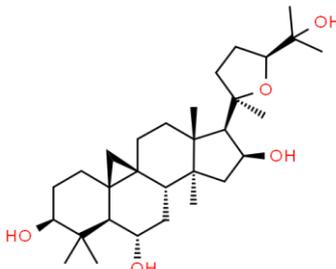
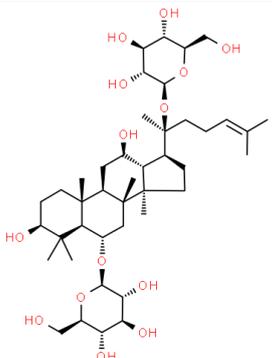
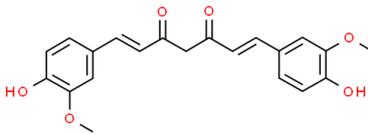
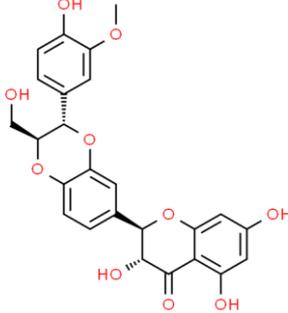
A telomerase vêm sendo pesquisada a anos como alvo molecular. Na maioria dos tecidos normais a telomerase não é detectada (SHAY, 2010; BUSEMAN *et al.*, 2012), sendo assim, distinções na expressão da telomerase indicam que o seu uso para o direcionamento da terapia do câncer pode ser considerado segura (HARLEY, 2008). Além do desenvolvimento de compostos sintéticos para ativar a telomerase, o uso de compostos químicos naturais derivado de plantas, tais como, curcumina, silbinina e alicina têm sido também utilizadas como ativadores da telomerase (SPROUSE *et al.*, 2012) (Tabela I).

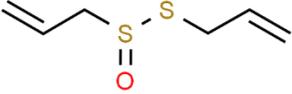
O uso do TA-65 como molécula química natural ativadora da telomerase vêm apresentando eficazes resultados em relação à biomarcadores envolvidos no envelhecimento (DE JESUS *et al.*, 2011; HARLEY *et al.*, 2013) e, esta molécula têm demonstrado que a erva do *Astragalus membranaceus* (TA-65) foi capaz de induzir um aumento dos telômeros (HARLEY *et al.*, 2011; DE JESUS *et al.*, 2011; REICHERT *et al.*, 2014). Outra molécula, a curcumina é isolada do rizoma da *Curcuma longa* e possui atividade antitumoral, antiangiogênica e dentre outras. Em um estudo, concluiu-se de que concentrações elevadas de curcumina ocasionaram em uma diminuição no nível de mRNA e hTERT, além disso, a curcumina proporcionou a inibição da atividade da telomerase em células de câncer de mama (RAMACHANDRAN *et al.*, 2002). Em outro estudo, sugeriu-se de que a inibição da telomerase é por um mecanismo de apoptose induzida pela ação da curcumina (CHAKRABORTY *et al.*, 2006).

A silimarina/silibinina têm sido também estudadas de forma a entender a inibição e ativação da telomerase. O uso da silimarina indicou uma inibição da atividade da telomerase em células de leucemia humana (FAEZIZADEH *et al.*, 2012). Adicionalmente, a silimarina pode induzir a ativação da telomerase em células não cancerígenas (PARZONKO e NARUSZEWICZ, 2010). Em outro estudo também foi concluído de que a silibinina apresentou inibição da atividade da telomerase em células de câncer de próstata (THELEN *et al.*, 2004). A junção dos compostos químicos naturais - silibinina e curcumina – tendem a serem mais eficazes para ativar a atividade da telomerase (NASIRI *et al.*, 2013). Outra molécula conhecida por alicina é obtida a partir do alho e é considerada um composto organosulfurado, o qual pode induzir uma inibição da atividade da telomerase, além disso, pode também induzir a apoptose em células de câncer gástrico (SUN e WANG, 2003). Neste contexto, a fig 2 explana um pouco da ação dos compostos químicos naturais mediante a ativação da telomerase, razão pela qual as células podem se dividir em um determinado número de vezes, bem como, retardar e tratar doenças relacionadas a idade e o envelhecimento.

Neste contexto, a fig. 2 explica um pouco da ação dos compostos químicos naturais mediante a ativação da telomerase com a finalidade de retardar e/ou inibir o encurtamento dos telômeros, bem como, prevenir e tratar doenças relacionadas a idade e o envelhecimento.

Tabela I: Compostos químicos ativadores de telomerase.

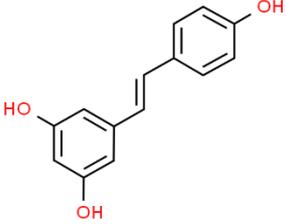
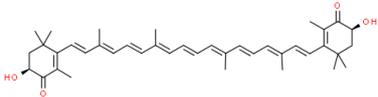
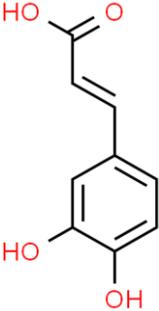
Composto Químico	Estrutura Química	Fórmula Química	Massa Molar g/mol	Origem	Ref.
TA-65		$C_{30}H_{50}O_5$	490.715	<i>Raiz do Astragalus Membranaceus</i>	DE JESUS <i>et al.</i> , 2011
Ginsenosídeo Rg1		$C_{42}H_{72}O_{14}$	801.013	<i>Panax ginseng</i>	ZHU <i>et al.</i> , 2014
Curcumina		$C_{21}H_{20}O_6$	368.380	<i>Curcuma longa L.</i>	RAMACHAN DRAN <i>et al.</i> , 2002
Silimarina /Silibinina		$C_{25}H_{22}O_{10}$	482.436	<i>Carduus marianus</i>	FAEZIZADE H <i>et al.</i> , 2012

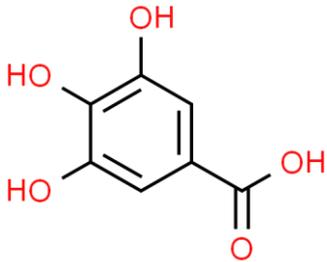
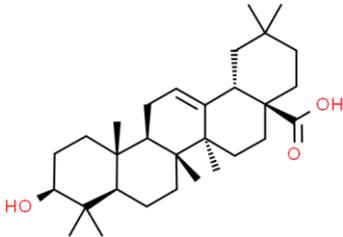
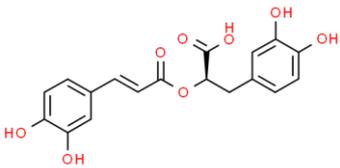
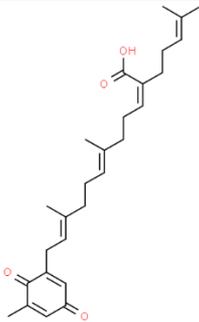
Alicina		C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> OS <sub>2</sub>	162.273	<i>Allium sativum</i> <i>Carduus marianus</i>	SUN e WANG, 2003
---------	---	--	---------	--	------------------

Note: As estruturas químicas dos compostos foram obtidas por meio do download gratuito no site [www.chemspider.com](http://www.chemspider.com).

Adicionalmente, outros compostos de origem natural que possuem atividade anti-aging tais como astaxantina (KURAJI *et al.*, 2016), fucoxantina (LASHMANOVA *et al.*, 2015), resveratrol (DU *et al.*, 2022), cafeína (ULLAH *et al.*, 2015), ácido a-lipóico (FARR *et al.*, 2012), metformina (GARG *et al.*, 2017), rapamicina (FOK *et al.*, 2014), catequina (SI *et al.*, 2011) e a curcumina (como já reportada anteriormente) (CUANALO-CONTRERAS *et al.*, 2017); apresentaram atividades tanto em modelo de *C. elegans* quanto de *D. melanogaster*. Além disso, inúmeros outros compostos têm sido testados quanto à sua eficácia da atividade de anti-aging, bem como, comprovados a sua efetividade anti-aging, tanto em modelos de ratos quanto de camundongos conforme descritos na Tabela II.

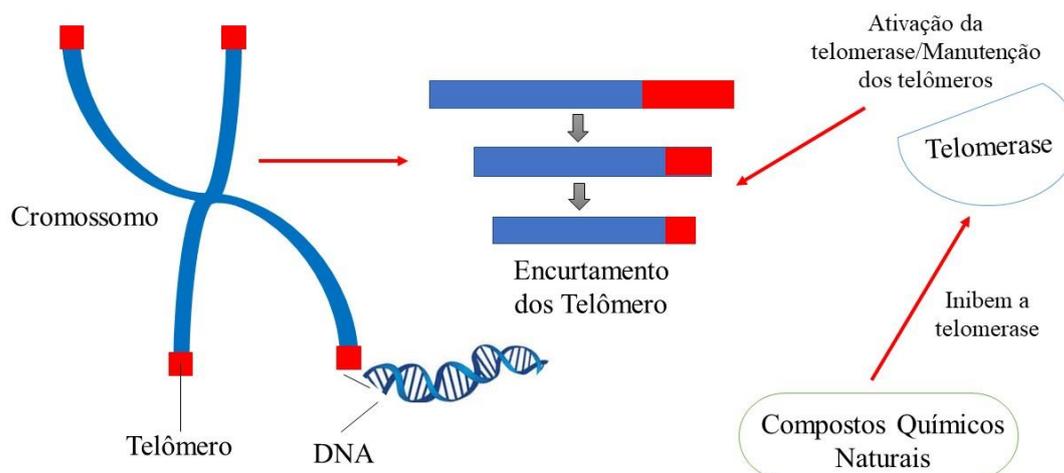
Tabela II: Compostos químicos naturais com atividade anti-aging.

Composto Químico	Estrutura Química	Fórmula Química	Massa Molar g/mol	Origem	Ref.
Resveratrol		C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	228.243	<i>Polygonum cuspidatum</i> <i>Sieb. et Zucc.</i>	BAUR <i>et al.</i> , 2006
Astaxantina		C <sub>40</sub> H <sub>52</sub> O <sub>4</sub>	596.839	<i>Carotenoid</i>	KURAJI <i>et al.</i> , 2016
Ácido cafeico		C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	180.157	<i>Tomate, cenoura, morangos, mirtilos e trigo</i>	DESHMUKH <i>et al.</i> , 2016

Ácido gálico		$C_7H_6O_5$	170.120	<i>Bebidas (vinhos tintos e chás verdes), folhas de plantas.</i>	LI <i>et al.</i> , 2005
Ácido oleanólico		$C_{30}H_{48}O_3$	456.700	<i>Olea europaea, Viscum album L. e Aralia chinensis L.</i>	TSAI e YIN, 2012
Ácido rosmarínico		$C_{18}H_{16}O_8$	360.315	<i>Subfamília Nepetoideae das Lamiaceae</i>	ZHANG <i>et al.</i> , 2015
Ácido sargaquinóico		$C_{27}H_{36}O_4$	424.572	<i>Sargassum sagamianum</i>	HUR <i>et al.</i> , 2008

Note: As estruturas químicas dos compostos foram obtidas por meio do download gratuito no site [www.chemspider.com](http://www.chemspider.com).

Figura 2: Ativação da telomerase/Manutenção dos telômeros por meio de compostos químicos naturais.



#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mesmo em tempos modernos, os grandes avanços tecnológicos não permitem de forma comprovada retardar o envelhecimento nos seres humanos (OLSHANSKY *et al.*, 2002). Sendo assim, uma das estratégias é o uso de ativadores de telomerase, os quais podem ser eficientes para alongar os cromossomos, neste caso, os telômeros – uma vez de que os telômeros estão envolvidos no processo de envelhecimento (DE MAGALHÃES *et al.*, 2004). A telomerase por si só não é considerada um fator determinante na taxa de envelhecimento entre as espécies, mas o encurtamento dos telômeros, os quais resultam da ausência da atividade da telomerase, esses sim; podem gerar um fator determinante com relação à idade dos órgãos em humanos. Entretanto, como a ativação da telomerase pode contribuir para a terapia celular, em contrapartida, essa ativação pode remover uma barreira ao crescimento de cânceres (HORNSBY, 2007), neste contexto, é imprescindível uma avaliação criteriosa dos pacientes.

Devido de que as células humanas possuem uma enorme capacidade de proliferação (HAYFLICK, 1965), a qual está envolvida no processo de envelhecimento e, este processo está vinculado à redução do comprimento do telômeros (BLACKBURN, 1991; GREIDER, 1996); este processo funciona como sendo um indicativo do número de divisões celulares ocorridas. Os telômeros se localizam nas extremidades dos cromossomos eucarióticos os quais possuem finalidades de proteger contra a degeneração, reconstrução, perda e fusão ((BLACKBURN, 1991), bem como, para promover a replicação completa das moléculas de DNA (LEVY *et al.*, 1992). O DNA dos telômeros possuem centenas a milhares de repetições de TTAGGG (MOYZIS *et al.*, 1988) e essas repetições são “encurtadas” por cerca de 50 a 150 pares de bases em cada processo de divisão dos fibroblastos e linfócitos humano *in vitro* (HASTIE *et al.*, 1999; VAZIRI *et al.*, 1993).

A capacidade de replicação celular (senescência celular) se desenvolve na maioria das células do organismo, bem como em células germinativas e progenitoras (STEIN e COLDITZ, 2004). A telomerase é uma transcriptase reversível que ocorre em células progenitoras, germinativas e em diversas células cancerígenas as quais catalisam a sequências de DNA – TTAGGG nas extremidades dos cromossomos – o telômero (JANSEN-DÜRR e OSIEWACZ, 2002). Em virtude de que o comprimento do telômero vai diminuindo à cada replicação celular devido à ausência da ação da telomerase em algumas células somáticas, este processo pode até entrar em ausência da senescência (JANSEN-DÜRR e OSIEWACZ, 2002; WRIGHT e SHAY, 2002). Tais circunstâncias podem debilitar o sistema imunológico, bem como, gerar falhas no organismo, ou seja, uma auto-agressão imune.

Progressivamente, os linfócitos diminuem após a meia-idade (por volta dos 60 anos), sendo de que esse processo ocorre devido a diminuição das células linfócitos T, já, os linfócitos B não alteram. Os efeitos do envelhecimento sobre os linfócitos T são desencadeados via aumento de íons cálcio intracelular, ativação de proteinocinase e translocação iônica (DE LA FUENTE, 2002). Aliada ao processo de envelhecimento, as EROs (espécies reativas do oxigênio) são aumentadas nos idosos, nas moléculas mitocondriais dos linfócitos, as quais propiciam um desequilíbrio nas defesas antioxidantes gerando um estresse oxidativo (DE LA FUENTE, 2002; DA SILVA *et al.*, 2005). Ademais, as EROs tendem a elevar-se com o envelhecimento, sendo assim, dietas ricas em antioxidantes e pobres em pró-oxidantes vinculadas à um estilo de vida saudável podem reduzir o estresse oxidativo e elevar a longevidade das pessoas idosas (SILVA e FERRARI, 2011).

Inúmeras moléculas químicas têm sido estudadas com a finalidade de prevenir as respostas do organismo frente ao processo de envelhecimento (DE MAGALHÃES *et al.*, 2017). O uso dessas moléculas para ativar a ação da telomerase têm sido um meio de prolongar o encurtamento dos telômeros, como no caso, da molécula isolada da erva *Astragalus membranaceus* (TA-65), o qual demonstrou um aumento no comprimento dos telômeros, tanto em modelos de camundongos (DE JESUS *et al.*, 2011), zebra finches (REICHERT *et al.*, 2014) e em humanos (HARLEY *et al.*, 2011). Adicionalmente, outras moléculas tais como, curcumina, silbinina e alicina (SPROUSE *et al.*, 2012); foram investigadas e apresentaram boas respostas frente ao processo de envelhecimento – ativando a ação da telomerase. Adicionalmente, diversas outras moléculas de origem natural têm atividade anti-aging comprovada em modelos *in vivo* conforme reportadas anteriormente em nossa revisão (Tabela I e II) (KURAJI *et al.*, 2016; LASHMANOVA *et al.*, 2015; DU *et al.*, 2022; ULLAH *et al.*, 2015; FARR *et al.*, 2012; GARG *et al.*, 2017; FOK *et al.*, 2014; SI *et al.*, 2011; CUANALO-CONTRERAS *et al.*, 2017).

Adicionalmente, podemos vislumbrar que as descobertas a favor dos telômeros/telomerase visam, neste caso, retardar o processo de envelhecimento e se configura como um sistema contínuo

de investigação com o objetivo de melhorar a expectativa de vida da sociedade, bem como, induzir novas pesquisas acadêmicas na área para desenvolver novas ferramentas com o intuito de tratar as inúmeras patologias, relacionadas ao encurtamento dos telômeros. Além disso, é de extrema importância instigar essas novas pesquisas a serem direcionadas com o objetivo de proteger cromossomos, reconhecer danos no DNA, mecanismos de participação na regulação da expressão gênica, senescência celular e dentre outros.

Em contrapartida, os telômeros parecem ser mais vulneráveis a danos do que o DNA codificador devido ao reparo do DNA, o que pode causar desgaste dos telômeros (VERVLOET e HILLEBRANDS, 2021). Por mais que a enzima telomerase seja fundamental para o reparo dos telômeros para que ela sintetize sequências repetidas de telômeros - a fim de evitar a perda de telômeros - durante o processo de envelhecimento; que ocorre ininterruptamente, o resultado do acúmulo de danos no DNA pode levar à perda da atividade da telomerase e, conseqüentemente, pode levar ao encurtamento dos telômeros (CHOW *et al.*, 2021; VERVLOET e HILLEBRANDS, 2021). Assim, replicação incompleta do DNA, erosão dos telômeros e danos no DNA revelam possíveis circunstâncias de limitações ligadas à atividade telomérica, bem como, interessante, essas áreas tornam-se linhas de pesquisa extremamente importantes para retardar o encurtamento dos telômeros (CHOW *et al.*, 2021; BAIRD, 2007).

Diante de todo o exposto neste trabalho e, seguindo a abordagem de que o processo de envelhecimento é um fenômeno multifatorial e, as diversas funções vitais irão “diminuindo” progressivamente ao longo dos anos - a síntese de proteínas nucleicas, fatores de transcrição, receptores celulares, bem como, a fosforilação oxidativa mitocondrial torna-se reduzidas com o passar dos anos - neste contexto, o uso de compostos químicos de origem natural se torna uma terapia promissora para ativação dos efeitos da telomerase, uma vez de que a telomerase vêm sendo pesquisada durante muitos anos como alvo molecular para retardar o processo de envelhecimento do organismo humano.

## REFERÊNCIAS

- AUBERT, Geraldine; LANSDORP, Peter M. Telomeres and aging. **Physiological reviews**, v. 88, n. 2, p. 557-579, 2008.
- AYOUAZ, Ali, et al. Telomeres: hallmarks of radiosensitivity. **Biochimie**, v. 90, n. 1, p. 60-72, 2008.
- BAIRD, Ducan. Telomeres, **Encyclopedia of Gerontology (Second Edition)**, Elsevier, 2007, pages 593-601, ISBN 9780123708700.
- BAUR, Joseph A. et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. **Nature**, v. 444, n. 7117, p. 337-342, 2006.
- BERNARDES DE JESUS, Bruno, et al. Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. **EMBO molecular medicine**, v. 4, n. 8, p. 691-704, 2012.
- BLACKBURN, E. et al. Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging. **Nat Med**, v.12, p. 1133-1138, 2006.
- BLACKBURN, E. Telomerases. *Annual Review of Biochemistry* 1992;61:113-129.
- BLACKBURN, Elizabeth H. Structure and function of telomeres. **Nature**, v. 350, n. 6319, p. 569-573, 1991.
- BOCCARDI, Virginia; HERBIG, Utz. Telomerase gene therapy: a novel approach to combat aging. **EMBO molecular medicine**, v. 4, n. 8, p. 685-687, 2012.
- BROWN, Lauren, et al. Telomere length among older US adults: differences by race/ethnicity, gender, and age. **Journal of aging and health**, v. 29, n. 8, p. 1350-1366, 2017.
- BUSEMAN, C. et al. Is telomerase a viable target in cancer?. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 730, n. 1-2, p. 90-97, 2012.
- CAMPISI, Judith. The biology of replicative senescence. **European journal of cancer**, v. 33, n. 5, p. 703-709, 1997.
- COLLADO, Manuel et al. Cellular senescence in cancer and aging. **Cell**, v. 130, n. 2, p. 223-233, 2007.
- COLLINS, Kathleen; MITCHELL, James R. Telomerase in the human organism. **Oncogene**, v. 21, n. 4, p. 564-579, 2002.
- COUNTER, Christopher M. et al. Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity. **The EMBO journal**, v. 11, n. 5, p. 1921-1929, 1992.
- CHAKRABORTY, Sutapa et al. Inhibition of telomerase activity and induction of apoptosis by curcumin in K-562 cells. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 596, n. 1-2, p. 81-90, 2006.
- CHIN, Lynda et al. p53 deficiency rescues the adverse effects of telomere loss and cooperates with telomere dysfunction to accelerate carcinogenesis. **Cell**, v. 97, n. 4, p. 527-538, 1999.

CHOW, Tracy, et al. Early and late steps in telomere overhang processing in normal human cells: The position of the final RNA primer drives telomere shortening. ***Genes Dev***, v. 26, n. 11, p.1168, 2012.

CUANALO-CONTRERAS, Karina et al. Delaying aging in *Caenorhabditis elegans* with protein aggregation inhibitors. ***Biochemical and biophysical research communications***, v. 482, n. 1, p. 62-67, 2017.

DA SILVA, Marcos, Mendes; DA SILVA, Valquíria, Helena. Envelhecimento: importante fator de risco para o câncer. ***Arquivos médicos do ABC***, v. 30, n. 1, 2005.

DE JESUS, Bruno Bernardes et al. The telomerase activator TA-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence. ***Aging cell***, v. 10, n. 4, p. 604-621, 2011.

DE LA FUENTE, Macarena. Effects of antioxidants on immune system ageing. ***European Journal of Clinical Nutrition***, v. 56, n. 3, p. S5-S8, 2002.

DE LANGE, Titia et al. Structure and variability of human chromosome ends. ***Molecular and cellular biology***, v. 10, n. 2, p. 518-527, 1990.

DE MAGALHÃES, João Pedro et al. The business of anti-aging science. ***Trends in biotechnology***, v. 35, n. 11, p. 1062-1073, 2017.

DE MAGALHÃES, João Pedro; TOUSSAINT, Olivier. Telomeres and telomerase: a modern fountain of youth?. ***Rejuvenation research***, v. 7, n. 2, p. 126-133, 2004.

DESHMUKH, Rahul et al. Caffeic acid attenuates oxidative stress, learning and memory deficit in intra-cerebroventricular streptozotocin induced experimental dementia in rats. ***Biomedicine & Pharmacotherapy***, v. 81, p. 56-62, 2016.

DU, Fangzhou et al. Deer antler extracts reduce amyloid-beta toxicity in a *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer's disease. ***Journal of Ethnopharmacology***, v. 285, p. 114850, 2022.

EFFROS, Rita. Telomerase induction in T cells: a cure for aging and disease?. ***Experimental gerontology***, v. 42, n. 5, p. 416-420, 2007.

ELWOOD, Ngaire J. Telomere biology of human hematopoietic stem cells. ***Cancer Control***, v. 11, n. 2, p. 77-85, 2004.

EPEL, Elissa S. Psychological and metabolic stress: a recipe for accelerated cellular aging?. ***Hormones***, v. 8, n. 1, p. 7-22, 2009.

FAEZIZADEH, Zohreh et al. The effect of silymarin on telomerase activity in the human leukemia cell line K562. ***Planta medica***, v. 78, n. 09, p. 899-902, 2012.

FARR, Susan A. et al. Effect of alpha-lipoic acid on memory, oxidation, and lifespan in SAMP8 mice. ***Journal of Alzheimer's Disease***, v. 32, n. 2, p. 447-455, 2012.

FOK, Wilson C. et al. Mice fed rapamycin have an increase in lifespan associated with major changes in the liver transcriptome. ***PloS one***, v. 9, n. 1, p. e83988, 2014.

FORSYTH, Nicholas, et al. Telomerase and differentiation in multicellular organisms: turn it off, turn it on, and turn it off again. ***Differentiation***, v. 69, n. 4-5, p. 188-197, 2002.

GARG, Geetika et al. Metformin alleviates altered erythrocyte redox status during aging in rats. **Rejuvenation research**, v. 20, n. 1, p. 15-24, 2017.

GREIDER, Carol W. Telomere length regulation. **Annual review of biochemistry**, v. 65, n. 1, p. 337-365, 1996.

GREIDER, Carol W.; BLACKBURN, Elizabeth H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. **cell**, v. 43, n. 2, p. 405-413, 1985.

HAIGIS, Marcia C.; YANKNER, Bruce A. The aging stress response. **Molecular cell**, v. 40, n. 2, p. 333-344, 2010.

HARLEY, Calvin B. et al. A natural product telomerase activator as part of a health maintenance program. **Rejuvenation research**, v. 14, n. 1, p. 45-56, 2011.

HARLEY, Calvin B. et al. A natural product telomerase activator as part of a health maintenance program: metabolic and cardiovascular response. **Rejuvenation research**, v. 16, n. 5, p. 386-395, 2013.

HARLEY, Calvin B. et al. A natural product telomerase activator as part of a health maintenance program. **Rejuvenation research**, v. 14, n. 1, p. 45-56, 2011.

HARLEY, Calvin B. Telomerase and cancer therapeutics. **Nature Reviews Cancer**, v. 8, n. 3, p. 167-179, 2008.

HARLEY, Calvin B. Telomerase therapeutics for degenerative diseases. **Current Molecular Medicine**, v. 5, n. 2, p. 205-211, 2005.

HARLEY, Calvin et al. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. **Nature**, v. 345, n. 6274, p. 458-460, 1990.

HASTIE, Nicholas D. et al. Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with ageing. **Nature**, v. 346, n. 6287, p. 866-868, 1990.

HAUSSMANN, M, et al. Telomerase activity is maintained throughout the lifespan of long-lived birds. **Exp. Gerontol**, v.42, p. 610-618, 2007.

HAYCOCK, Philip, et al. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. **Bmj**, v. 349, 2014.

HAYFLICK, Leonard. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. **Experimental cell research**, v. 37, n. 3, p. 614-636, 1965.

HAYFLICK, Leonard; MOORHEAD, Paul S. The serial cultivation of human diploid cell strains. **Experimental cell research**, v. 25, n. 3, p. 585-621, 1961.

HEWITT, Graeme et al. Telomeres are favoured targets of a persistent DNA damage response in ageing and stress-induced senescence. **Nature communications**, v. 3, n. 1, p. 1-9, 2012.

HORNSBY, Peter J. Telomerase and the aging process. **Experimental gerontology**, v. 42, n. 7, p. 575-581, 2007.

HOUBEN, Joyce MJ et al. Telomere length assessment: biomarker of chronic oxidative stress?. **Free radical biology and medicine**, v. 44, n. 3, p. 235-246, 2008.

HUR, Seulgi et al. Sargaquinoic acid and sargachromenol, extracts of *Sargassum sagamianum*, induce apoptosis in HaCaT cells and mice skin: Its potentiation of UVB-induced apoptosis. **European journal of pharmacology**, v. 582, n. 1-3, p. 1-11, 2008.

HUZEN, Jardi et al. The emerging role of telomere biology in cardiovascular disease. **Frontiers in Bioscience-Landmark**, v. 15, n. 1, p. 35-45, 2010.

JANSEN-DÜRR, Pidder; OSIEWACZ, Heinz D. Healthy ageing: a question of stress, damage and repair. **EMBO reports**, v. 3, n. 12, p. 1127-1132, 2002.

KASAI, Takeshi. Preparing for population ageing in the Western Pacific Region. **The Lancet Regional Health–Western Pacific**, v. 6, 2021.

KIM, Nam, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. **Science**, v. 266, n. 5193, p. 2011-2015, 1994.

KURAJI, Manatsu et al. Astaxanthin affects oxidative stress and hyposalivation in aging mice. **Journal of clinical biochemistry and nutrition**, p. 15-150, 2016.

LASHMANOVA, Ekaterina et al. Fucoxanthin increases lifespan of *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans*. **Pharmacological Research**, v. 100, p. 228-241, 2015.

LEVY, Michael Z. et al. Telomere end-replication problem and cell aging. **Journal of molecular biology**, v. 225, n. 4, p. 951-960, 1992.

LI, L. et al. Antioxidant activity of gallic acid from rose flowers in senescence accelerated mice. **Life sciences**, v. 77, n. 2, p. 230-240, 2005.

LÓPEZ-OTÍN, Carlos et al. The hallmarks of aging. **Cell**, v. 153, n. 6, p. 1194-1217, 2013.

LUDLOW, Andrew T.; LUDLOW, Lindsay W.; ROTH, Stephen M. Do telomeres adapt to physiological stress? Exploring the effect of exercise on telomere length and telomere-related proteins. **BioMed research international**, v. 2013, 2013.

MEYNE, Julianne et al. Conservation of the human telomere sequence (TTAGGG) n among vertebrates. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 86, n. 18, p. 7049-7053, 1989.

MOYZIS, Robert K. et al. A highly conserved repetitive DNA sequence, (TTAGGG) n, present at the telomeres of human chromosomes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 85, n. 18, p. 6622-6626, 1988.

MÜZZINLER, A. et al. Body mass index and leukocyte telomere length in adults: a systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 15, n. 3, p. 192-201, 2014.

MUÑOZ-ESPÍN, Daniel; SERRANO, Manuel. Cellular senescence: from physiology to pathology. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 15, n. 7, p. 482-496, 2014.

NASIRI, Marzieh et al. Curcumin and silibinin inhibit telomerase expression in T47D human breast cancer cells. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 14, n. 6, p. 3449-3453, 2013.

NEEDHAM, Belinda, et al. Socioeconomic status, health behavior, and leukocyte telomere length in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002. **Social science & medicine**, v. 85, p. 1-8, 2013.

NJAJOU, Omer, et al. Shorter telomeres are associated with obesity and weight gain in the elderly. **International journal of obesity**, v. 36, n. 9, p. 1176-1179, 2012.

OLSHANSKY, S. et al. No truth to the fountain of youth. **Scientific American**, v. 286, n. 6, p. 92-95, 2002.

PARAVICINI, Tamara M.; TOUYZ, Rhian M. Redox signaling in hypertension. **Cardiovascular research**, v. 71, n. 2, p. 247-258, 2006.

PARK, Dong C; YEO, Seung G. Aging. **Korean Journal of Audiology**, 2013;17:39-44.

PARZONKO, Andrzej; NARUSZEWICZ, Marek. Silymarin inhibits endothelial progenitor cells' senescence and protects against the antiproliferative activity of rapamycin: preliminary study. **Journal of cardiovascular pharmacology**, v. 56, n. 6, p. 610-618, 2010.

RAMACHANDRAN, Cheppail et al. Curcumin inhibits telomerase activity through human telomerase reverse transcriptase in MCF-7 breast cancer cell line. **Cancer letters**, v. 184, n. 1, p. 1-6, 2002.

RANDO, Thomas A. Stem cells, ageing and the quest for immortality. **Nature**, v. 441, n. 7097, p. 1080-1086, 2006.

REICHERT, Sophie et al. Experimental increase in telomere length leads to faster feather regeneration. **Experimental Gerontology**, v. 52, p. 36-38, 2014.

RODE, Line et al. Short telomere length, lung function and chronic obstructive pulmonary disease in 46 396 individuals. **Thorax**, v. 68, n. 5, p. 429-435, 2013.

SALPEA, Klelia D. et al. Association of telomere length with type 2 diabetes, oxidative stress and UCP2 gene variation. **Atherosclerosis**, v. 209, n. 1, p. 42-50, 2010.

SARKAR, G; BOLANDER, M. Telomeres, telomerase and cancer. **Science**, v268, p. 1115-1117, 1995.

SHAY, Jerry W. Telomerase as a target for cancer therapeutics. **Gene-Based Therapies for Cancer**, p. 231-249, 2010.

SHAY, Jerry W.; BACCHETTI, Stefano. A survey of telomerase activity in human cancer. **European journal of cancer**, v. 33, n. 5, p. 787-791, 1997.

SI, Hongwei et al. Dietary epicatechin promotes survival of obese diabetic mice and *Drosophila melanogaster*. **The Journal of nutrition**, v. 141, n. 6, p. 1095-1100, 2011.

SILVA, Wallison, Junio; FERRARI, Carlos, Kusano. Metabolismo mitocondrial, radicais livres e envelhecimento. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 14, p. 441-451, 2011.

SPROUSE, Alyssa, A. et al. Pharmaceutical regulation of telomerase and its clinical potential. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 16, n. 1, p. 1-7, 2012.

STEIN, C. J.; COLDITZ, G. A. Modifiable risk factors for cancer. **British journal of cancer**, v. 90, n. 2, p. 299-303, 2004.

SUN, Li; WANG, Xu. Effects of allicin on both telomerase activity and apoptosis in gastric cancer SGC-7901 cells. **World journal of gastroenterology**, v. 9, n. 9, p. 1930, 2003.

THELEN, P. et al. Inhibition of telomerase activity and secretion of prostate specific antigen by silibinin in prostate cancer cells. **The Journal of urology**, v. 171, n. 5, p. 1934-1938, 2004.

TOMÁS-LOBA, Antonia, et al. Telomerase reverse transcriptase delays aging in cancer-resistant mice. **Cell**, v. 135, n. 4, p. 609-622, 2008.

TRACHOOTHAM, Dunyaporn et al. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach?. **Nature reviews Drug discovery**, v. 8, n. 7, p. 579-591, 2009.

TSAI, Shih-jei; YIN, Mei-chin. Anti-oxidative, anti-glycative and anti-apoptotic effects of oleanolic acid in brain of mice treated by D-galactose. **European journal of pharmacology**, v. 689, n. 1-3, p. 81-88, 2012.

ULLAH, Faheem et al. Caffeine prevents d-galactose-induced cognitive deficits, oxidative stress, neuroinflammation and neurodegeneration in the adult rat brain. **Neurochemistry international**, v. 90, p. 114-124, 2015.

VAZIRI, Homayoun et al. Loss of telomeric DNA during aging of normal and trisomy 21 human lymphocytes. **American journal of human genetics**, v. 52, n. 4, p. 661, 1993.

VERVLOET, Marc; HILLEBRANDS, Jan-Luuk. Fibroblast Growth Factor 23, **Chapter 19 - Klotho and aging phenotypes**, Elsevier, 2021, pages 241-264, ISBN 9780128180365.

WILLEIT, Peter et al. Telomere length and risk of incident cancer and cancer mortality. **Jama**, v. 304, n. 1, p. 69-75, 2010.

WRIGHT, Diane, et al. Characterization of telomerase activity in the human oocyte and preimplantation embryo. **Molecular human reproduction**, v. 7, n. 10, p. 947-955, 2001.

WRIGHT, Woodring E.; SHAY, Jerry W. Historical claims and current interpretations of replicative aging. **Nature biotechnology**, v. 20, n. 7, p. 682-688, 2002.

ZHANG, Ying et al. Effects of rosmarinic acid on liver and kidney antioxidant enzymes, lipid peroxidation and tissue ultrastructure in aging mice. **Food & function**, v. 6, n. 3, p. 927-931, 2015.

ZHAO, Jinzhao, et al. Association between telomere length and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. **PloS one**, v. 8, n. 11, p. e79993, 2013.

ZHU, Jiahong et al. Ginsenoside Rg1 prevents cognitive impairment and hippocampus senescence in a rat model of D-galactose-induced aging. **PloS one**, v. 9, n. 6, p. e101291, 2014.

Recebido em: 24/10/2022

Aceito em: 25/11/2022