

## **BASES GENÉTICAS DO ENVELHECIMENTO: BREVE REVISÃO DA LITERATURA**

### **GENETIC BASES OF AGING: A BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE**

 <https://doi.org/10.63330/armv1n4-006>

Submetido em: 16/06/2025 e Publicado em: 20/06/2025

**Gregório Otto Bento de Oliveira**

Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga, Taguatinga Sul, DF  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9326-9450>

**Ayane Stela Vieira Gomes da Silva**

Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga, Taguatinga Sul/DF.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8918-6079>

**Grazieli Aparecida Huppes**

Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga, Taguatinga, DF  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9755-049X>

**Diego de Carvalho Maia**

Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga, Taguatinga, DF  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2433-2623>

**Victor Martins Aguilar Escobar**

Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga, Taguatinga, DF  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7229-5778>

**Leonardo Domingues Ramos**

Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga, Taguatinga, DF  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0057-1822>

**Eva dos Santos Silva**

Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga, Taguatinga, DF  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0144-2416>

**Maria Clara da Silva Goersch**

Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga, Taguatinga, DF  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3329-3562>

**Luciana Gobbi**

Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga Sul, Taguatinga, DF  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6718-3072>

**Gutemberg Delfino Sousa**

Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga Sul, Taguatinga, DF  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4237-1598>



## RESUMO

O envelhecimento é um processo biológico complexo, influenciado por fatores intrínsecos (genéticos) e extrínsecos (ambientais). As bases genéticas desempenham um papel crucial na determinação da longevidade e da saúde em idades avançadas. Entre os principais mecanismos associados estão a senescência celular, o encurtamento dos telômeros, o acúmulo de mutações somáticas e a desregulação de vias de sinalização molecular, como as envolvidas no metabolismo e na resposta ao estresse. Genes como *FOXO3*, *SIRT1* e *TP53* destacam-se por regular processos-chave do envelhecimento, incluindo reparo de DNA, autofagia e resistência ao estresse oxidativo. Além disso, modificações epigenéticas, como metilação do DNA e alterações em histonas, influenciam a expressão gênica ao longo da vida. Futuras intervenções, como terapias gênicas e fármacos que modulam essas vias (por exemplo, ativadores de sirtuínas ou inibidores da senescência), prometem retardar o envelhecimento e promover um envelhecimento saudável. Pesquisas em epigenética e medicina personalizada podem revolucionar o tratamento de doenças relacionadas à idade, ampliando a expectativa de vida com qualidade.

**Palavras-chave:** Envelhecimento; Genética; Telômeros; Senescência celular; Epigenética.

## ABSTRACT

Ageing is a complex biological process, influenced by intrinsic (genetic) and extrinsic (environmental) factors. Genetic bases play a crucial role in determining longevity and health at advanced ages. Among the main associated mechanisms are cellular senescence, telomere shortening, the accumulation of somatic mutations and the deregulation of molecular signaling pathways, such as those involved in metabolism and the stress response. Genes such as *FOXO3*, *SIRT1* and *TP53* stand out for regulating key aging processes, including DNA repair, autophagy and resistance to oxidative stress. In addition, epigenetic modifications, such as DNA methylation and changes in histones, influence gene expression throughout life. Future interventions, such as gene therapies and drugs that modulate these pathways (for example, sirtuin activators or senescence inhibitors), promise to slow aging and promote healthy aging. Research into epigenetics and personalized medicine could revolutionize the treatment of age-related diseases, extending quality life expectancy.

**Keywords:** Aging; Genetics; Telomeres; Cellular senescence; Epigenetics.



## 1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um fenômeno universal caracterizado pelo declínio progressivo das funções fisiológicas, aumentando a suscetibilidade a doenças e a mortalidade. Embora fatores ambientais, como dieta e estilo de vida, influenciem esse processo, estudos recentes destacam a importância das variações genéticas na determinação da taxa de envelhecimento e da longevidade (López-Otín et al., 2013). A genética do envelhecimento envolve múltiplos mecanismos, incluindo encurtamento telomérico, instabilidade genômica, alterações epigenéticas e disfunção mitocondrial.

Avanços na genômica e na biologia molecular têm permitido a identificação de genes e vias de sinalização associados à longevidade, como a via da insulina/IGF-1 e as sirtuínas (Kennedy et al., 2014). Este artigo tem como objetivo revisar as principais bases genéticas do envelhecimento, dividindo a discussão em três tópicos principais: (1) Telômeros e instabilidade genômica, (2) Genes associados à longevidade e vias de sinalização, e (3) Epigenética e envelhecimento. Por fim, serão discutidas as implicações desses achados para o desenvolvimento de terapias antienvelhecimento.

## 2 TELÔMEROS E INSTABILIDADE GENÔMICA

Os telômeros são estruturas nucleoproteicas localizadas nas extremidades dos cromossomos, essenciais para a estabilidade genômica. A cada divisão celular, os telômeros encurtam-se devido à incapacidade da DNA polimerase de replicar completamente as extremidades cromossômicas (Blackburn et al., 2015). Quando atingem um comprimento crítico, as células entram em senescência ou apoptose, contribuindo para o envelhecimento tissular. Estudos em modelos animais e humanos demonstram que o encurtamento telomérico está associado a doenças relacionadas à idade, como câncer, doenças cardiovasculares e neurodegeneração (Armanios & Blackburn, 2022).

Além disso, mutações em genes da telomerase (TERT, TERC) estão ligadas a síndromes de envelhecimento precoce, como a disqueratose congênita. Intervenções que preservam o comprimento telomérico, como a ativação da telomerase, têm sido investigadas como estratégias antienvelhecimento. No entanto, riscos como a imortalização de células cancerígenas ainda representam um desafio (Jaskelioff et al., 2011).

Os telômeros são estruturas nucleoproteicas localizadas nas extremidades dos cromossomos, compostas por sequências repetitivas de DNA (TTAGGG em humanos) associadas a um complexo proteico chamado *shelterina*. Essas estruturas são essenciais para a proteção contra a degradação e fusão de cromossomos, garantindo a estabilidade genômica (Blackburn et al., 2015).

A cada divisão celular, os telômeros encurtam-se devido à incapacidade da DNA polimerase de replicar completamente as extremidades cromossômicas (limitação da replicação linear), um fenômeno conhecido como "*end-replication problem*" (Blackburn, 2015). Além disso, o estresse oxidativo acelera



esse encurtamento ao causar danos ao DNA telomérico (von Zglinicki, 2002). Quando os telômeros atingem um comprimento crítico, desencadeiam uma resposta de dano ao DNA, levando à senescência celular ou apoptose, processos que contribuem para o envelhecimento tissular e a disfunção orgânica (Armanios & Blackburn, 2022).

Estudos em modelos animais e humanos demonstram que o encurtamento telomérico está associado a doenças relacionadas à idade, como câncer (devido à instabilidade genômica), doenças cardiovasculares (via disfunção endotelial) e neurodegeneração (por perda de células neurais) (Blackburn et al., 2015; Armanios e Blackburn, 2022). A enzima telomerase, que mantém os telômeros em células germinativas e certas células-tronco, é inativa na maioria das células somáticas humanas, limitando sua capacidade regenerativa (Shay e Wright, 2019).

## 2.1 GENES ASSOCIADOS À LONGEVIDADE E VIAS DE SINALIZAÇÃO

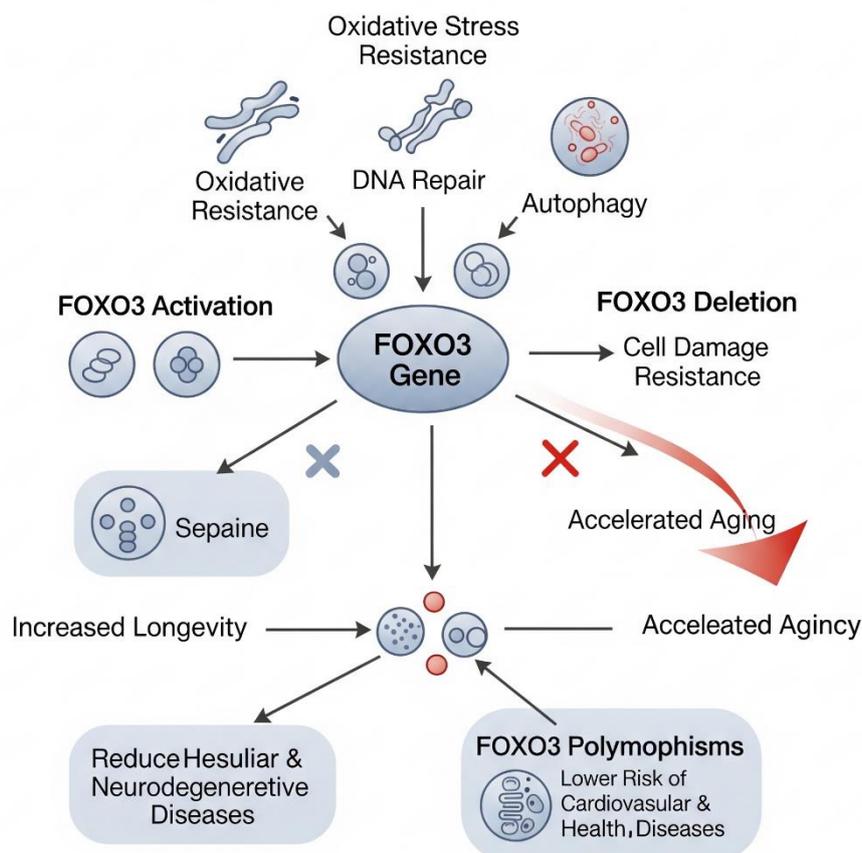
Diversos genes desempenham papéis fundamentais na regulação da longevidade, atuando em vias conservadas evolutivamente que influenciam o envelhecimento e a saúde em idades avançadas. Segue abaixo a descrição dos genes em maior destaque associado ao envelhecimento humano e longevidade.

### 2.1.1 I - FOXO3: o gene da resistência ao estresse

O gene *FOXO3* está fortemente associado à longevidade em centenários humanos (Almeida et al., 2017). Ele codifica um fator de transcrição que regula a expressão de genes envolvidos na resistência ao estresse oxidativo, reparo de DNA e autofagia. Estudos em modelos animais demonstram que a ativação de *FOXO3* aumenta a resistência a danos celulares e prolonga a vida útil, enquanto sua deleção acelera o envelhecimento. Além disso, polimorfismos em *FOXO3* estão ligados a uma menor incidência de doenças cardiovasculares e neurodegenerativas em idosos (Morris et al., 2015).



Imagem 1: Gene FOXO3 da resistência ao estresse



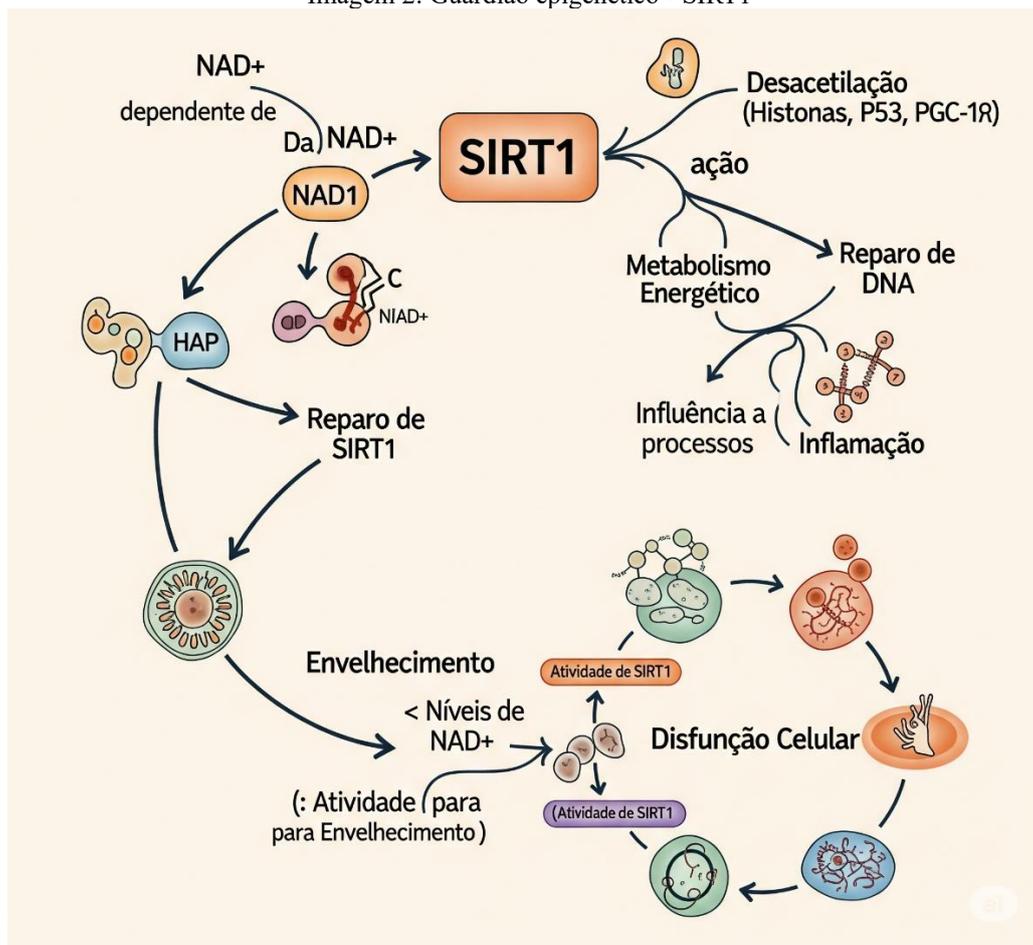
Fonte: (Adaptada). Autor, 2025

## 2.1.2 II - SIRT1: o guardião epigenético

A sirtuína 1 (*SIRT1*) é uma desacetilase dependente de NAD<sup>+</sup> que modula processos críticos como metabolismo energético, reparo de DNA e inflamação (Guarente, 2018). Ela atua desacetilando histonas e proteínas não histônicas, como *p53* e *PGC-1α*, melhorando a homeostase celular. A superexpressão de *SIRT1* em camundongos aumenta a expectativa de vida e protege contra doenças metabólicas, enquanto sua inibição acelera o declínio relacionado à idade (Bordone et al., 2007). O declínio nos níveis de NAD<sup>+</sup> com o envelhecimento reduz a atividade de *SIRT1*, contribuindo para a disfunção celular (Imai e Guarente, 2014).



Imagem 2: Guardião epigenético - SIRT1



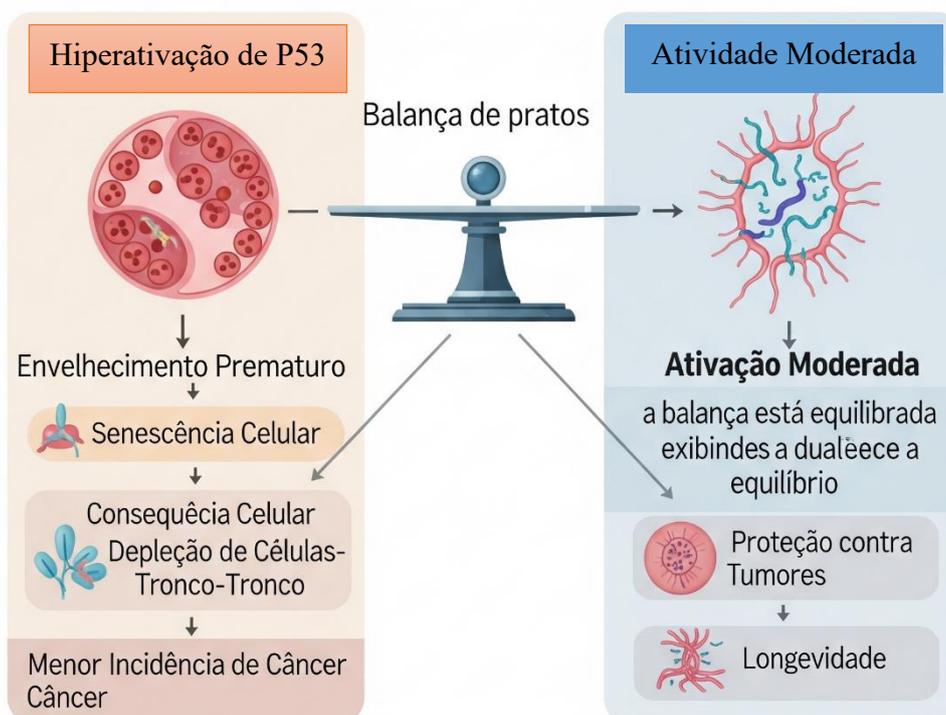
Fonte: (Adaptada). Autor, 2025

### 2.1.3 III - TP53: o dilema do supressor tumoral

O gene *TP53* é essencial para a supressão de tumores, induzindo apoptose em células danificadas (Garcia & Attardi, 2022). No entanto, sua ativação excessiva pode acelerar o envelhecimento ao promover a senescência celular e a depleção de células-tronco (Tyner et al., 2002). Camundongos com hiperativação de *p53* apresentam menor incidência de câncer, mas envelhecimento prematuro, enquanto variantes moderadas podem equilibrar proteção contra tumores e longevidade (Maier et al., 2004).



Imagem 3: Supressor tumoral - TP53



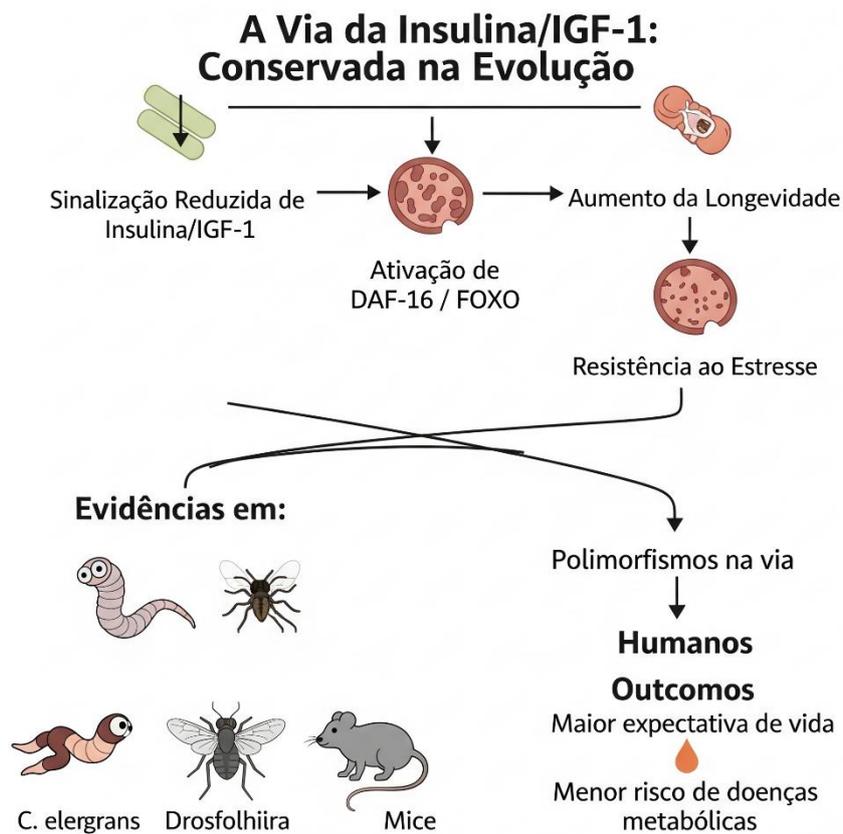
Fonte: (Adaptada). Autor, 2025

#### 2.1.4 IV - A Via da Insulina/IGF-1: conservada na evolução

A sinalização reduzida da via insulina/IGF-1 está associada a maior longevidade em organismos como *C. elegans*, *Drosophila* e camundongos (Kenyon, 2010). Mutações que diminuem essa sinalização (como em *daf-2* em *C. elegans*) ativam fatores de transcrição como *DAF-16* (homólogo de *FOXO*), promovendo resistência ao estresse e maior vida útil (Kenyon et al., 1993). Em humanos, polimorfismos em genes desta via estão ligados a maior expectativa de vida e menor risco de doenças metabólicas (Suh et al., 2008).



Imagem 4: Conservação da evolução – via da insulina: IGF-1



Fonte: (Adaptada). Autor, 2025

Na tabela 1, é descrito, resumidamente, diversos genes envolvidos na regulação da longevidade, com destaque para alguns.



Tabela 1 - Genes e seus mecanismo de ação envolvidos no envelhecimento

Gene/Via	Função Principal	Mecanismo de Ação	Efeito no Envelhecimento	Organismos Modelo/Evidências
<b>FOXO3</b>	Regulação da resistência ao estresse oxidativo e autofagia	Ativa genes de reparo celular e detoxificação	Variantes protetoras associadas a centenários; aumenta longevidade	Humanos (centenários), camundongos (superexpressão aumenta vida útil)
<b>SIRT1</b>	Desacetilase dependente de NAD <sup>+</sup>	Modula metabolismo, reparo de DNA e inflamação via desacetilação de proteínas (p53, PGC-1 $\alpha$ )	Atividade reduzida com a idade; superexpressão prolonga vida útil	Camundongos (aumento de longevidade), leveduras, <i>C. elegans</i>
<b>TP53</b>	Supressor tumoral (induz apoptose em células danificadas)	Ativa vias de senescência e apoptose em resposta a danos no DNA	Ativação equilibrada previne câncer; excesso acelera envelhecimento	Camundongos (hiperativação → envelhecimento precoce; variantes moderadas → proteção sem efeitos)
<b>Via Insulina/IGF-1</b>	Regulação do crescimento metabolismo energético	Sinalização reduzida ativa fatores de longevidade (ex: DAF-16/FOXO)	Redução da sinalização aumenta expectativa de vida	<i>C. elegans</i> (mutantes <i>daf-2</i> ), camundongos (deficientes em IGF-1R), <i>Drosophila</i>

Fonte: (Adaptado). Autor, 2025.

## 2.2 EPIGENÉTICA E ENVELHECIMENTO

O envelhecimento é um processo biológico complexo influenciado por fatores genéticos e ambientais. Nos últimos anos, a epigenética tem ganhado destaque na compreensão dos mecanismos moleculares associados ao envelhecimento (López-Otín et al., 2013). Alterações epigenéticas, como metilação do DNA e modificações de histonas, acumulam-se com a idade, afetando a expressão gênica. O "relógio epigenético", medido por padrões de metilação, é um marcador robusto da idade biológica (Horvath & Raj, 2018). A desregulação epigenética contribui para doenças como Alzheimer e câncer. Estratégias para reverter essas alterações, como o uso de inibidores de histona desacetilases (HDACs), são promissoras para o antienvelhecimento (Sen et al., 2016).



Tabela 2 - Principais mecanismos epigenéticos no envelhecimento

<b>Metilação do DNA</b>	Com o avanço da idade, ocorrem alterações nos padrões de metilação, incluindo hipometilação global (perda de metilação em regiões promotoras) e hipermetilação em genes supressores de tumores. Essas mudanças estão associadas a doenças relacionadas à idade, como câncer e neurodegeneração (Jones et al., 2015).
<b>Modificações de Histonas</b>	A acetilação, metilação e fosforilação de histonas influenciam a estrutura da cromatina e a acessibilidade do DNA. Com o envelhecimento, há uma redução na acetilação de histonas, levando ao silenciamento de genes essenciais para a renovação celular (Sen et al., 2016).
<b>MicroRNAs (miRNAs)</b>	Esses pequenos RNAs não codificantes regulam a expressão gênica pós-transcricionalmente. Alterações nos níveis de miRNAs estão ligadas a processos inflamatórios e degenerativos no envelhecimento (Smith-Vikos & Slack, 2012).

Fonte: (Adaptada). Autor, 2025

Estudos recentes sugerem que intervenções epigenéticas, como a administração de inibidores de histona desacetilases (HDACs) e moduladores da metilação do DNA, podem retardar o envelhecimento e prolongar a saúde (Zhang et al., 2020). Além disso, mudanças no estilo de vida, como dieta balanceada e exercícios físicos, demonstraram influenciar positivamente os padrões epigenéticos, logo a epigenética oferece novas perspectivas para entender e potencialmente intervir no processo de envelhecimento. Pesquisas futuras devem explorar terapias direcionadas a mecanismos epigenéticos para promover um envelhecimento saudável (Vaiserman & Lushchak, 2019). Intervenções que modulam esses genes, como ativadores de sirtuínas (*resveratrol*), inibidores da via IGF-1 (*rapamicina*) e terapias genéticas para *FOXO3*, são investigadas para promover um envelhecimento saudável (López-Otín et al., 2013).

### 3 CONCLUSÃO

As bases genéticas do envelhecimento envolvem uma complexa interação entre fatores como o encurtamento dos telômeros, a regulação de genes associados à longevidade (como os da via da insulina/IGF-1 e das sirtuínas) e alterações epigenéticas acumuladas ao longo da vida. Os telômeros, estruturas protetoras localizadas nas extremidades dos cromossomos, encurtam progressivamente a cada divisão celular, atuando como um "relógio molecular" do envelhecimento. Quando atingem um tamanho crítico, desencadeiam senescência celular ou apoptose, contribuindo para o declínio tecidual relacionado à idade. Paralelamente, genes como *FOXO3*, *SIRT1* e *SIRT6* desempenham papéis cruciais na manutenção da homeostase celular, reparo de DNA e resistência ao estresse oxidativo, influenciando diretamente a longevidade. Além disso, alterações epigenéticas, como padrões alterados de metilação do DNA e modificações de histonas, levam à desregulação da expressão gênica, promovendo processos inflamatórios e degenerativos característicos do envelhecimento. A compreensão integrada desses mecanismos é essencial para o desenvolvimento de intervenções eficazes que promovam um envelhecimento saudável. Terapias emergentes, como a ativação da telomerase para manter o comprimento dos telômeros e o uso de moduladores de sirtuínas (como o resveratrol e compostos STACs), mostram potencial para retardar processos degenerativos.



No entanto, desafios persistem, como o risco de carcinogênese associado à ativação excessiva da telomerase e os efeitos colaterais de drogas epigenéticas. Futuras pesquisas devem focar no refinamento de abordagens genéticas e farmacológicas seguras, combinando intervenções epigenéticas, terapias gênicas e estratégias de medicina personalizada para maximizar os benefícios com mínimos riscos. Investimentos em estudos longitudinais e ensaios clínicos robustos serão fundamentais para traduzir os avanços da biogerontologia em terapias práticas contra os efeitos deletérios do envelhecimento.



## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Arthur José Pontes Oliveira et al. Envelhecimento: aspectos moleculares e suas implicações sobre o sistema cardiovascular. 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/3521>. Acesso em: 8 de mai. 2025.
- ARMANIOS, Mary; BLACKBURN, Elizabeth H. The telomere syndromes. *Nature Reviews Genetics*, v. 13, n. 10, p. 693-704, 2012. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrg3246>. Acesso: 12 de abr. 2025.
- BLACKBURN, Elizabeth H.; EPEL, Elissa S.; LIN, Jue. Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*, v. 350, n. 6265, p. 1193-1198, 2015. Disponível em: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.aab3389>. Acesso em: 13 de abr. 2025.
- BORDONE, Laura et al. SIRT1 transgenic mice show phenotypes resembling calorie restriction. *Aging cell*, v. 6, n. 6, p. 759-767, 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1474-9726.2007.00335.x>. Acesso: 8 de mai. 2025.
- BORDONE, Laura et al. SIRT1 transgenic mice show phenotypes resembling calorie restriction. *Aging cell*, v. 6, n. 6, p. 759-767, 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1474-9726.2007.00335.x>. Acesso: 13 de abr.2025.
- DAVY, Philip MC et al. FOXO3 and exceptional longevity: insights from hydra to humans. In: *Current topics in developmental biology*. Academic Press, 2018. p. 193-212. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0070215317300509>. Acesso: 13 de abr.2025.
- Garcia, D., & Attardi, L. D. (2022). TP53 and aging. *Aging Cell*, 21(3), e13603.
- GUARENTE, Leonard. Sirtuins, aging, and metabolism. In: *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2011. p. 81-90. Disponível em: <https://symposium.cshlp.org/content/76/81.short>. Acesso: 13 de abr.2025.
- HORVATH, Steve; RAJ, Kenneth. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nature reviews genetics*, v. 19, n. 6, p. 371-384, 2018. Jaskelioff, M., et al. (2011). Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. *Nature*, 469(7328), 102-106. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41576-018-0004-3>. Acesso: 13 de abr.2025.
- IMAI, Shin-ichiro; GUARENTE, Leonard. NAD<sup>+</sup> and sirtuins in aging and disease. *Trends in cell biology*, v. 24, n. 8, p. 464-471, 2014. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/cell-biology/abstract/S0962-8924\(14\)00063-4?elsca1=etoc&elsca3=0962-8924\\_201408\\_24\\_8\\_&elsca2=email&elsca4=Cell+Press](https://www.cell.com/trends/cell-biology/abstract/S0962-8924(14)00063-4?elsca1=etoc&elsca3=0962-8924_201408_24_8_&elsca2=email&elsca4=Cell+Press). Acesso: 8 de mai. 2025.
- IMAI, Shin-ichiro; GUARENTE, Leonard. NAD<sup>+</sup> and sirtuins in aging and disease. *Trends in cell biology*, v. 24, n. 8, p. 464-471, 2014. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/cell-biology/abstract/S0962-8924\(14\)00063-4?elsca1=etoc&elsca3=0962-8924\\_201408\\_24\\_8\\_&elsca2=email&elsca4=Cell+Press](https://www.cell.com/trends/cell-biology/abstract/S0962-8924(14)00063-4?elsca1=etoc&elsca3=0962-8924_201408_24_8_&elsca2=email&elsca4=Cell+Press). Acesso: 13 de abr.2025.
- JASKELIOFF, Mariela et al. Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. *Nature*, v. 469, n. 7328, p. 102-106, 2011. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature09603>. Acesso: 13 de abr.2025.



JONES, Meaghan J.; GOODMAN, Sarah J.; KOBOR, Michael S. DNA methylation and healthy human aging. *Aging cell*, v. 14, n. 6, p. 924-932, 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ace1.12349>. Acesso: 13 de abr.2025.

KENNEDY, Brian K. et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*, v. 159, n. 4, p. 709-713, 2014. Disponível em: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(14\)01366-X](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(14)01366-X). Acesso: 8 de mai. 2025.

KENNEDY, Brian K. et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*, v. 159, n. 4, p. 709-713, 2014. Disponível em: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(14\)01366-X](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(14)01366-X). Acesso: 13 de abr.2025.

KENYON, Cynthia J. The genetics of ageing. *Nature*, v. 464, n. 7288, p. 504-512, 2010. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature08980>. Acesso: 13 de abr.2025.

LÓPEZ-OTÍN, Carlos et al. The hallmarks of aging. *Cell*, v. 153, n. 6, p. 1194-1217, 2013. Disponível em: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(13\)00645-4](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(13)00645-4). Acesso: 13 de abr.2025.

MAIER, Bernhard et al. Modulation of mammalian life span by the short isoform of p53. *Genes & development*, v. 18, n. 3, p. 306-319, 2004. Disponível em: <https://genesdev.cshlp.org/content/18/3/306.short>. Acesso: 8 de mai. 2025.

MORRIS, Martha Clare et al. MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimer's & dementia*, v. 11, n. 9, p. 1015-1022, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1552526015001946>. Acesso: 8 de mai. 2025.

SEN, Payel et al. Epigenetic mechanisms of longevity and aging. *Cell*, v. 166, n. 4, p. 822-839, 2016. Disponível em: [https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674\(16\)31000-5](https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674(16)31000-5). Acesso: 13 de abr.2025.

SHAY, Jerry W.; WRIGHT, Woodring E. Telomeres and telomerase: three decades of progress. *Nature Reviews Genetics*, v. 20, n. 5, p. 299-309, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41576-019-0099-1>. Acesso: 13 de abr.2025.

SMITH-VIKOS, Thalyana; SLACK, Frank J. MicroRNAs and their roles in aging. *Journal of cell science*, v. 125, n. 1, p. 7-17, 2012. Disponível em: <https://journals.biologists.com/jcs/article/125/1/7/32215/MicroRNAs-and-their-roles-in-aging>. Acesso: 13 de abr.2025.

SUH, Yousin et al. Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 105, n. 9, p. 3438-3442, 2008. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.0705467105>. Acesso: 8 de mai. 2025.

TYNER, Stuart D. et al. p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes. *Nature*, v. 415, n. 6867, p. 45-53, 2002. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/415045a>. Acesso: 8 de mai. 2025.

VAISERMAN, A. M.; PASYUKOVA, Elena G. Epigenetic drugs: a novel anti-aging strategy?. *Frontiers in genetics*, v. 3, p. 224, 2012. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2012.00224/full>. Acesso: 13 de abr.2025.



VON ZGLINICKI, Thomas. Oxidative stress shortens telomeres. Trends in biochemical sciences, v. 27, n. 7, p. 339-344, 2002. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/biochemical-sciences/abstract/S0968-0004\(02\)02110-2](https://www.cell.com/trends/biochemical-sciences/abstract/S0968-0004(02)02110-2). Acesso: 13 de abr.2025.

ZHANG, Weiqi et al. The ageing epigenome and its rejuvenation. Nature reviews Molecular cell biology, v. 21, n. 3, p. 137-150, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41580-019-0204-5>. Acesso: 13 de abr.2025.