

## Telômeros: estrutura, função e relação com o exercício físico

### Telomeres: structure, function and relationship with physical exercise

LIMA, L C J; SIMÕES, H G. Telômeros: estrutura, função e relação com o exercício físico. *R. bras. Ci. e Mov* 2014;22(4):185-201.

Laila Candida de Jesus Lima<sup>1</sup>  
Herbert Gustavo Simões<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Católica de Brasília

**RESUMO:** Telômeros são estruturas localizadas nas extremidades dos cromossomos lineares, cujo encurtamento ocorrido a cada mitose pode resultar em senescência celular. Estudos sugerem uma relação entre o aumento na população de células senescentes em tecidos específicos e fenótipos do envelhecimento, como doenças cardiovasculares e metabólicas. Em alguns tecidos, a enzima telomerase é capaz de contrapor o encurtamento dos telômeros. Estes exercem ainda papel de proteção celular, evitando a instabilidade genética. Para isto, os telômeros contam com um complexo multiproteico denominado 'shelterin', formado por seis proteínas que se ligam ao DNA telomérico. Evidências apontam para uma associação entre o exercício físico regular e o maior comprimento dos telômeros, bem como maior expressão gênica e conteúdo de proteínas do *shelterin* em diversos tecidos. Isto sugere um efeito "telo-protetor" do exercício físico, que pode ser influenciado, entre outros fatores, pelos níveis de estresse oxidativo. Esta relação entre exercício físico e dinâmica dos telômeros foi revisada no presente estudo. Para isto, foi feita uma busca de artigos em língua inglesa disponíveis na base de dados MEDLINE adotando os seguintes indexadores em diferentes combinações: *telomeres*, *telomere length*, *telomerase*, *shelterin*, *oxidative stress*, *physical exercise* e *physical activity*.

**Palavras-chave:** Telômeros; Exercício Físico; Estresse Oxidativo; Envelhecimento

**ABSTRACT:** Telomeres are structures found at the end of linear chromosomes. Its shortening, which occurs with each mitosis may result in cellular senescence. Studies suggest a relationship between an increase in the population of senescent cells in specific tissues and ageing phenotypes, such as cardiovascular and metabolic diseases. In some tissues, the enzyme telomerase is able to counteract telomere shortening. Telomeres yet play a role in cellular protection, avoiding genetic instability. To do this, telomere relies on a multiproteic complex called shelterin, composed by six proteins linked to telomeric DNA. There are evidences of an association between regular physical exercise and a higher telomere length, as well as higher gene expression and protein content of shelterin in different tissues. This may suggest a 'telo-protector' effect of physical exercise, which may be influenced, among other factor, by oxidative stress. This relationship between physical exercise and telomere dynamics was reviewed in the present study. To do that, a search was performed on MEDLINE of papers published in English language, adopting the following descriptors in different combinations: *telomeres*, *telomere length*, *telomerase*, *shelterin*, *oxidative stress*, *physical exercise* e *physical activity*.

**Key Words:** Telomeres; Physical Exercise; Oxidative Stress; Aging.

**Recebido:** 09/01/2014  
**Aceito:** 08/09/2014

**Contato:** Laila Candida de Jesus Lima - lalajesus@gmail.com

## Introdução

Telômeros são complexos DNA-proteína localizados nas extremidades dos cromossomos; são compostos por uma pequena sequência de DNA rica em guanina e repetida diversas vezes (5'-TTAGGGn-3')<sup>1</sup>. São semelhantes ao pequeno plástico presente nas extremidades de um cadarço e desempenham importante papel de proteção do conteúdo genético<sup>2</sup>.

O envelhecimento é um processo complexo e marcado por uma série de modificações no organismo, incluindo a redução generalizada das funções biológicas e o conseqüente aumento no risco de desenvolvimento de doenças crônicas. Estudos sugerem que alterações estruturais e funcionais dos telômeros, por exemplo o seu encurtamento, estejam relacionadas a alguns fenótipos e patologias relacionados do envelhecimento<sup>3,4</sup>. Acredita-se que o acúmulo irreversível de danos celulares, decorrentes tanto de fatores genéticos como ambientais, ou da interação entre eles (epigenética), esteja entre os mecanismos responsáveis por estas alterações. Desta forma, pode-se inferir que o envelhecimento envolve a dinâmica dos telômeros e a senescência celular.

Em contrapartida, o exercício físico é um estímulo ambiental conhecido por promover melhora das funções fisiológicas e da saúde geral do organismo. Embora os mecanismos celulares, moleculares e genéticos que explicam estas alterações estejam apenas começando a ser elucidados, vários estudos tem apontado para um importante papel da biologia dos telômeros na promoção de tais respostas.

O objetivo do presente estudo foi revisar na literatura estudos que investigaram as relações entre a estrutura/ função dos telômeros e a prática do exercício físico.

Para isto, foi feita uma busca de artigos em língua inglesa disponíveis na base de dados MEDLINE e publicados entre Julho de 2003 e Julho de 2013. Foram adotados os seguintes indexadores, em diferentes combinações: *telomeres*, *telomere length*, *telomerase*, *shelterin*, *oxidative stress*, *physical exercise* e *physical activity*. Os critérios de inclusão foram: ser pesquisa primária, avaliar o efeito agudo ou crônico da atividade

física/exercício físico sobre o comprimento dos telômeros ou as proteínas a ele associadas.

### *Telômeros e senescência celular*

O dogma atual é que, devido a especificidades do maquinário de replicação do DNA, os telômeros são encurtados a cada divisão celular<sup>3</sup>. No momento da mitose, a enzima DNA polimerase requer um primer com grupo 3' hidroxil para iniciar a replicação do DNA<sup>5</sup>. Portanto, é incapaz de copiar totalmente a extremidade 5' da fita G, de forma que a fita complementar formada na replicação fica incompleta, e portanto menor, quando o primer de RNA é removido. Assim, o tamanho do telômero, porção final do DNA, é menor na nova fita.

Em decorrência destas particularidades, pode ocorrer perda de funcionalidade e de informações genéticas caso um tamanho crítico dos telômeros seja alcançado, o que irá depender do seu tamanho inicial e da quantidade de ciclos sucessivos de mitoses<sup>6</sup>. Este estado é denominado senescência replicativa, no qual as células são metabolicamente ativas, porém incapazes de se dividir ou de reparar danos<sup>3,7,8</sup> em conseqüência de alterações em sua morfologia, estrutura e metabolismo, bem como na expressão gênica e, por conseguinte, no processamento de proteínas<sup>9,10</sup>. Estas alterações resultam em vários tipos de estresse subcitotóxico<sup>11</sup>.

A senescência replicativa foi descrita pela primeira vez por Hayflick<sup>12</sup>, após observar a limitada capacidade proliferativa de células *in vitro*, e pode ser considerada como um programa cuidadosamente orquestrado que desempenha importante papel na fisiologia celular em resposta ao stress. Assim, os telômeros atuam como sentinelas de danos genômicos, ou seja, em situações em que existe alta probabilidade de mutação eles ativam a senescência celular e impedem uma replicação que poderia causar aberrações genéticas<sup>11,13</sup>.

Por outro lado, o aumento na população de células senescentes em tecidos específicos, decorrente do encurtamento ou da disfunção dos telômeros, tem sido associado a diversos fenótipos relacionados ao envelhecimento, incluindo doenças cardiovasculares e metabólicas<sup>2,4,11,14-22</sup> e alterações na performance

cognitiva<sup>23</sup>. Cawthon<sup>24</sup> demonstraram que telômeros encurtados estão associados a um aumento de 3,2 vezes na taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares e de 8,5 vezes na taxa de mortalidade por doenças infecciosas.

Portanto, o comprimento telomérico pode ser considerado um importante biomarcador do envelhecimento ou ainda um relógio mitótico parcialmente responsável por este processo, estando o encurtamento e a consequente disfunção dos telômeros relacionados ao desenvolvimento de doenças crônicas diversas<sup>25,26,21,27</sup>.

Por exemplo, Monickaraj *et al.*<sup>21</sup> relataram uma correlação positiva entre o comprimento dos telômeros e os níveis de adiponectina, colesterol HDL, conteúdo de DNA mitocondrial e controle glicêmico em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 e em seus pares saudáveis, enquanto a correlação foi negativa entre o comprimento dos telômeros e a adiposidade ou a resistência à insulina. Assim, sugeriram que a patogênese de doenças crônicas relacionadas ao envelhecimento pode ser explicada por alterações lipídicas e por sua influência no comprimento dos telômeros.

### *Telomerase*

Em certos tipos de células (progenitoras adultas, germinativas, do sistema imunológico) existe um mecanismo para solucionar o problema da replicação dos cromossomos: a telomerase. Descoberta em 1985 por Elizabeth Blackburn e Carol Greider, a telomerase é uma enzima híbrida cujo centro catalítico é constituído por um componente de RNA (TERC) e um componente enzimático: a proteína transcriptase reversa (TERT)<sup>27-31</sup>.

A telomerase é capaz de sintetizar DNA telomérico por transcrição reversa, adicionando sequências de pares de base às extremidades dos cromossomos. Dessa forma, pode manter ou aumentar o comprimento dos telômeros, retardando a senescência celular<sup>5,24,27,28,32-34</sup>.

Além da manutenção do comprimento dos telômeros<sup>31</sup>, evidências indicam que a telomerase melhora o reparo de danos ao DNA, aumenta a resistência à apoptose, promove mudanças na estrutura da cromatina e,

por conseguinte, na expressão gênica e protege a função mitocondrial sob estresse oxidativo<sup>35,21,27</sup>. Dessa maneira, a função da telomerase parece ser crítica para a homeostase dos órgãos, por manter a estrutura dos telômeros e prevenir a senescência<sup>9,36</sup>.

É importante ressaltar, entretanto, que células pós-mitóticas como o músculo esquelético e o músculo cardíaco geralmente apresentam baixa atividade da telomerase<sup>27</sup>, de modo que estes tecidos estão preferencialmente propensos a danos no DNA telomérico e aos efeitos deletérios do envelhecimento. Apesar disto, a transferência do gene TERT parece reduzir a senescência replicativa e estender o tempo de vida de vários tipos de célula, incluindo cardiomiócitos<sup>37</sup>.

Adicionalmente, não apenas a redução no comprimento dos telômeros, mas também alterações em sua estrutura e função podem resultar em senescência ou apoptose celular, com consequentes disfunções orgânicas<sup>9,38</sup>.

### *Estrutura dos telômeros*

Além da replicação celular, os telômeros tem importante papel na manutenção da integridade do genoma. Eles evitam que as extremidades naturais dos cromossomos sejam reconhecidas pelo maquinário de reparo a danos como uma quebra nas duplas fitas de DNA<sup>38</sup>. Assim, previnem a instabilidade genética que poderia ser causada pelo acesso incorreto da telomerase ou ainda pela instalação de respostas de reparo a danos, que resultam na fusão, degradação ou recombinação inapropriada dos cromossomos<sup>1,5,15,31,33,39,40-42</sup>.

A funcionalidade dos telômeros depende da manutenção de sua estrutura peculiar<sup>9</sup>. Em seu término, a fita 3' forma uma alça que invade a parte duplex da sequência de DNA, formando o chamado *T-loop*. Este arranjo esconde a extremidade do telômero e bloqueia a ligação de fatores de reparo<sup>1</sup>. Para que o telômero seja funcional, essa estrutura deve ainda estar associada a um complexo DNA-proteínas denominado '*shelterin*'<sup>42</sup>.

### *Shelterin*

O *shelterin* é um complexo multiproteico que interage com o DNA telomérico e o protege das seguintes formas: 1) promove a formação do *T-loop*, evitando o reconhecimento dos telômeros pelo maquinário de reparo a danos no DNA; 2) está envolvido na homeostase do comprimento dos telômeros, regulando o acesso da telomerase; 3) participa da regulação do ciclo celular e da manutenção da viabilidade celular<sup>26,41-44</sup>.

No total, seis proteínas compõem o *shelterin*: três que interagem diretamente com o DNA telomérico – *telomere repeat binding factors 1 e 2* (TRF1 e TRF2) e *protection of telomeres 1* (POT1) – e outras três envolvidas na conexão estrutural deste complexo: *POT1-TIN2 organizing protein* (TPP1); *repressor activator protein 1* (Rap1) e *TRF1-interacting factor 2* (TIN2)<sup>1,42</sup>. A expressão e interação entre as proteínas do *shelterin* é essencial para a formação do *T-loop* e a consequente preservação da estrutura e funcionalidade dos telômeros<sup>1,28,41-43</sup>.

As proteínas TRF1 e TRF2 reconhecem a dupla fita de DNA e desempenham papel crítico na biologia dos telômeros e na estabilidade dos cromossomos<sup>26</sup>. De modo específico, o TRF1 regula negativamente a manutenção do comprimento dos telômeros de maneira dependente da telomerase, por meio de alta colaboração com o complexo TPP1-POT1<sup>26,45</sup>. A quantidade de TRF1 está diretamente relacionada ao comprimento dos telômeros, de forma que telômeros mais longos contêm mais TRF1 associado e ficam menos acessíveis à telomerase. Portanto, o acesso da telomerase ao seu substrato é rigidamente controlado e acontece apenas a partir de um limiar de comprimento dos telômeros<sup>46</sup>.

O TRF1 está envolvido ainda na progressão mitótica, com papel chave na progressão do garfo de replicação dos telômeros e na sobrevivência celular<sup>26,47</sup>, além de ser crítico para o recrutamento de outras proteínas cruciais para a função dos telômeros (TIN2, RAP1, POT1 e Ku)<sup>45</sup>. A deleção do TRF1 resulta em respostas de dano ao DNA telomérico, ameaçando a integridade dos cromossomos<sup>48</sup>.

O TRF2 é crucial na manutenção do *T-loop* e inibe a recombinação não homóloga de cromossomos<sup>26</sup>; pode

ser considerado o principal fator de proteção dos telômeros nos mamíferos<sup>49</sup> e sua inibição em camundongos ou em humanos está associada a um robusto sinal de dano ao DNA<sup>48</sup>. Defeitos no TRF2 podem resultar em fusão de telômeros e até mesmo apoptose e senescência, mesmo que os telômeros não estejam criticamente encurtados<sup>43</sup>. Em cardiomiócitos, a redução dos níveis de TRF2 resultaram no aumento no marcador *checkpoint 2* (Chk2)<sup>47</sup>, indicando ativação de respostas de reparo a danos no DNA que parecem ocorrer pela via da ATM (ataxia telangiectasia mutated) quinase, com interrupção do ciclo celular que resulta em senescência ou apoptose<sup>1,31,48</sup>. Baixos níveis de TRF2 podem ter efeitos na biologia celular semelhantes aos de telômeros encurtados<sup>50,47</sup>, enquanto um alto nível de TRF2 é capaz de proteger mesmo telômeros mais curtos ao promover o processamento da extremidade do cromossomo e favorecer a formação do *T-loop*<sup>49</sup>.

A POT1, terceira proteína do *shelterin* que interage diretamente com o DNA telomérico, é essencial para a formação do *T-loop* e para a inibição das respostas de dano que ocorrem via ATR quinase<sup>1,26</sup> (quinase relacionada à ataxia telangiectasia e Rad3). Em conjunto com a TPP1, a POT1 pode recrutar a telomerase aos telômeros e assim controlar flutuações em seu comprimento<sup>31,51</sup>.

A proteína TPP1 se liga diretamente à POT1 e está envolvida na manutenção estrutural do *shelterin*, coordenando sua estabilidade e conectividade<sup>1,26,31</sup>. Sua deleção resulta na perda concomitante de POT1, levando à instalação de respostas de dano ao DNA<sup>26</sup>. Isto sugere que o complexo TPP1-POT1 atue como um botão de acionamento ou não da telomerase<sup>8,26,51</sup>.

A TIN2 é o elo entre o complexo que interage com a dupla fita de DNA (TRF1-TRF2) e aquele que interage com a fita simples de DNA (TPP1-POT1). Regula negativamente o alongamento dos telômeros dependente da telomerase, espelhando o papel do TRF1<sup>26,31</sup>, e está relacionada à estabilização do *shelterin*<sup>1,8,26</sup>.

A última proteína deste complexo, RAP1, interage exclusivamente com o TRF2 e tem papel chave na regulação do comprimento do telômero<sup>26</sup>. Em humanos,

também ajuda o TRF2 a inibir eventos de fusão entre extremidades<sup>26,31</sup>.

Em resumo, o *shelterin* atua para assegurar a longevidade celular ao proteger a estrutura dos telômeros, modular o acesso e a atividade da telomerase e regular a ação de vias de reparo a danos no DNA<sup>8</sup>.

Mutações da telomerase ou desencapamento severo dos telômeros por disfunções no *shelterin* induzem respostas de sinalização de danos ao DNA e vias de reparo, que levam à instabilidade genética por alterações graves no comprimento telomérico, fusão ou recombinação dos cromossomos, interrupção do ciclo celular, deleções terminais, ressecção e apoptose. O acúmulo de danos ao DNA e disfunções na dinâmica do complexo telomérico podem ter consequências celulares severas, com prejuízo, por exemplo, das funções orgânicas durante o envelhecimento, o que resulta no desenvolvimento e progressão de doenças crônicas<sup>26,44,45,52</sup>.

É importante notar que o *shelterin* não é um componente estrutural estático dos telômeros; ao contrário, é um complexo proteico com atividade de remodelamento do DNA que atua juntamente com outros fatores de reparo – por exemplo, Ku70 e Ku80, considerados como uma segunda linha de defesa – para proteger as extremidades dos cromossomos<sup>41,44,48</sup>.

O maquinário envolvido na manutenção dos telômeros é complexo e tem mostrado sofrer influência não apenas de fatores genéticos, mas também ambientais, entre os quais se destaca a atividade física<sup>53,2,48,54</sup>.

#### *Biologia do telômero e atividade física*

Sabe-se que a atividade física regular está associada à redução de todas as causas de morbidade e mortalidade<sup>55,56</sup>, incluindo a incidência de doenças crônicas relacionadas ao envelhecimento. Entre os mecanismos pelos quais o exercício físico, especialmente o de caráter aeróbio, pode afetar o envelhecimento celular, estão a redução do estresse oxidativo e o aumento da biogênese mitocondrial, de enzimas de reparo e de fatores neurotróficos<sup>57</sup>. Dada a associação do processo de

envelhecimento aos telômeros, é possível que o exercício físico também os influencie.

Enquanto um estilo de vida sedentário parece alterar negativamente a dinâmica dos telômeros, evidências sugerem que níveis moderados de atividade física resultam em menor taxa de acúmulo de danos celulares e moleculares, preservando os telômeros e, por conseguinte, atenuando o declínio das funções fisiológicas observado com o envelhecimento<sup>4,55,58</sup>.

Reforçando essa hipótese, diversas investigações tem estabelecido uma associação entre o nível de atividade física/estado de treinamento físico e a manutenção do comprimento e da função dos telômeros<sup>4,25,34,54,59-68</sup>.

Uma avaliação transversal do comprimento dos telômeros nos leucócitos de 7813 mulheres com idade entre 43 e 70 anos concluiu que a atividade física moderada ou vigorosa está associada a um maior comprimento dos telômeros. O estudo estimou uma diferença de 4,4 anos a menos na idade biológica das mulheres ativas se comparadas às sedentárias, uma diferença que se assemelha à encontrada entre fumantes e não fumantes<sup>66</sup>.

Corroborando estes achados, Cherkas *et al.*<sup>25</sup> relataram associação entre o nível de atividade física de lazer e o comprimento dos telômeros em leucócitos, sugerindo um efeito anti-envelhecimento do exercício físico regular. Telômeros mais longos foram também encontrados em adolescentes ativos<sup>65</sup> e em idosos ativos<sup>63</sup> se comparados aos seus pares sedentários.

Werner *et al.*<sup>62</sup> demonstraram que atletas de meia-idade apresentam comprimento dos telômeros em leucócitos maior em relação a idosos sedentários e semelhante ao de jovens atletas ou não atletas. Song *et al.*<sup>54</sup> reportaram uma relação inversa entre o volume mensal de exercício e o acúmulo de danos ao DNA ou a disfunção dos telômeros em linfócitos humanos. Deste modo, o exercício físico poderia minimizar a perda de funcionalidade celular decorrente da idade.

Além de estar inversamente relacionado à idade, o comprimento dos telômeros é maior em mulheres do que em homens, provavelmente em função da presença do

hormônio estrogênio<sup>6</sup>. Neste contexto, Kim *et al.*<sup>69</sup> avaliaram o efeito da atividade física regular (3 vezes por semana durante aproximadamente 19 meses) sobre o comprimento dos telômeros em mulheres na pós-menopausa. Uma regressão linear mostrou associação independente entre comprimento dos telômeros e atividade física, com 73,17% da variância no comprimento dos telômeros sendo explicada pela prática regular de exercício físico. Os telômeros mais longos encontrados nas mulheres ativas quando comparadas às sedentárias foram também positivamente correlacionados a maiores níveis de adiponectina e colesterol HDL ( $r = 0.61$ ).

Em contrapartida, Woo *et al.*<sup>70</sup>, analisando uma coorte de 2006 idosos chineses, não encontraram diferenças no comprimento dos telômeros em células mononucleadas entre os diferentes quartis de atividade física, tanto após análise bruta, como após ajustes para idade, índice de massa corporal, tabagismo e auto-percepção de status econômico.

Os resultados contraditórios sobre o efeito do exercício físico na manutenção do comprimento dos telômeros podem ser explicados, ao menos em parte, por fatores como o volume do exercício e o tipo de tecido analisado.

Collins *et al.*<sup>60</sup> sugeriram um efeito estressor do exercício físico no músculo esquelético de atletas de endurance diagnosticados com síndrome da fadiga crônica. Estes, comparados a atletas saudáveis, apresentaram telômeros mais curtos e indicativos de extensivos sinais de regeneração nas análises feitas a partir das biópsias musculares, provavelmente resultantes da proliferação de células satélite em resposta às lesões decorrentes do grande volume de treinamentos e competições.

Em concordância, Ludlow *et al.*<sup>34</sup> relataram associação entre comprimento dos telômeros em leucócitos e nível de atividade física que pode ser explicada pelo conceito de hormese – curva em U-invertido para a resposta de sistemas biológicos a fatores estressantes. Os 69 indivíduos que compuseram a amostra foram separados em grupos de acordo com o gasto

energético semanal: 1) < 990 kcal; 2) entre 991 e 2340 kcal; 3) entre 2341 e 3540 kcal; e 4) > 3541 kcal. Os resultados indicaram haver um nível de atividade física ótimo para a preservação do comprimento dos telômeros, à medida que o grupo com gasto energético semanal entre 991 e 2341 kcal apresentou maior comprimento dos telômeros em relação aos demais e o grupo com gasto energético semanal > 3541 kcal apresentou telômeros mais curtos que o grupo com menor gasto energético semanal (<990 kcal).

O mesmo conceito pode explicar os resultados de Savelle *et al.*<sup>57</sup>, que avaliaram as associações entre a prática de atividade física na meia-idade e o comprimento dos telômeros na idade avançada. Os 782 homens com idade média de 47 anos foram classificados pelo nível de atividade física em baixo, moderado e alto. Após 29 anos, o comprimento dos telômeros foi mensurado nas amostras de 204 sobreviventes com idade média de 76 anos. Após ajustes para idade, índice de massa corporal, níveis de colesterol e tabagismo no início do estudo, o grupo com níveis moderados de atividade física apresentou maior comprimento médio dos telômeros se comparado aos grupos com nível baixo ou alto de atividade física. Além disso, a proporção de telômeros encurtados foi menor no grupo com atividade física moderada. Os dados indicam uma diferença de 4-6 anos a menos na idade biológica do grupo moderado.

Da mesma forma, Mathur *et al.*<sup>71</sup> ao compararem o comprimento dos telômeros em linfócitos e granulócitos entre sedentários e maratonistas com elevada carga de treinamento, não evidenciaram diferenças significativas entre os grupos. No estudo de Rae *et al.*<sup>64</sup>, embora estando nas extremidades opostas do espectro de exposição ao exercício de endurance, atletas experientes e indivíduos sedentários apresentaram comprimento dos telômeros e potencial proliferativo no músculo esquelético similares.

Com base nestas evidências, poder-se-ia sugerir que tanto níveis muito baixos como níveis muito altos de atividade física estão associados a fatores que contribuem para o encurtamento dos telômeros a longo prazo, ou seja,

parece haver uma dose ótima de exercício para que o mesmo exerça seu efeito protetor.

Não obstante, Denham *et al.*<sup>68</sup> encontraram comprimento dos telômeros 11% maior (324-648 pb) em maratonistas com volume de treinamento entre 40 e 100 km semanais se comparados a indivíduos sedentários e aparentemente saudáveis. Os autores estimaram uma diferença na idade biológica de 16,2 anos entre maratonistas e controles. As diferenças não foram explicadas apenas por um melhor perfil de marcadores de risco cardiovascular nos maratonistas e, segundo os autores, podem ser resultado da maior expressão da telomerase e da melhor dinâmica do *shelterin*. Os autores sugeriram que tanto o exercício de endurance como o de ultra-endurance é benéfico para a manutenção do comprimento dos telômeros em leucócitos.

Resultados semelhantes foram reportados em uma investigação das relações entre o comprimento dos telômeros no músculo esquelético e o treinamento de endurance em jovens e idosos<sup>72</sup>. Neste estudo, os atletas de endurance idosos apresentaram telômeros mais longos do que aqueles idosos com nível baixo-moderado de atividade física. Ainda, foi demonstrada uma correlação positiva entre capacidade aeróbia ( $VO_{2max}$ ) e comprimento dos telômeros, indicando que o exercício regular de endurance pode ter implicações significativas para a longevidade.

Puterman *et al.*<sup>73</sup> indicaram que a atividade física vigorosa parece minimizar o encurtamento dos telômeros decorrente do estresse emocional em indivíduos com maiores níveis de estresse percebido.

Assim, existem indicativos de que volumes moderados ou altos de atividade física podem influenciar positivamente o comprimento dos telômeros<sup>66</sup>.

#### *Biologia do telômero e atividade física: diferença entre tecidos*

---

Diante das diversas investigações que apontam para um efeito protetor do exercício físico sobre o comprimento dos telômeros<sup>25,34,61,62,74</sup>, é importante

considerar o tipo de tecido analisado ao se comparar os resultados. Estudos recentes sugerem que os telômeros do músculo esquelético parecem responder de forma diferente ao exercício físico se comparados aos de outros tecidos.

A maior parte dos estudos em humanos se limita à análise de células do sistema imunológico<sup>34,70,71</sup>, talvez por aspectos relativos à maior facilidade e maior adesão dos indivíduos da amostra, já que essas medidas não necessitam da realização de biópsias. Contudo, os achados em leucócitos, que refletem o comprimento dos telômeros nas células hematopoiéticas, nem sempre podem ser generalizados para outros tecidos<sup>75</sup>.

Existem evidências da dinâmica dos telômeros em diversos tecidos a partir de estudos com roedores, que, embora tenham telômeros significativamente mais longos que humanos, apresentam biologia geral semelhante, permitindo *insights* importantes.

Ludlow *et al.*<sup>67</sup> demonstraram que o exercício físico crônico modifica a dinâmica dos telômeros relacionada à idade de maneira tecido-específica. Avaliando o impacto de 1 ano de exercício voluntário em camundongos com telômeros curtos (CAST/Ei), os autores demonstraram significativo encurtamento dos telômeros no fígado e nos cardiomiócitos dos animais sedentários com 1 ano de idade se comparados aos jovens (8 semanas). Esta resposta foi atenuada pela prática de exercício físico ao longo da vida. Por outro lado, no músculo esquelético, os animais exercitados apresentaram encurtamento dos telômeros se comparados aos sedentários e aos mais jovens. Em suma, o exercício crônico alterou o comprimento dos telômeros, reduzindo a taxa de encurtamento nos tecidos cardíaco e hepático, mas contribuindo para um maior encurtamento no músculo esquelético dos animais exercitados.

É válido notar que por ser um tecido pós-mitótico (células somáticas), o músculo esquelético não apresenta atividade significativa da telomerase<sup>76</sup>. Dessa forma, e em função do estresse oxidativo causado pelo exercício físico, poderia estar mais suscetível a danos celulares e a processos de reparação e regeneração<sup>60,64</sup>. Considerando a limitada capacidade proliferativa das células satélite

musculares, estas características podem resultar no encurtamento dos telômeros a longo prazo. Isto também pode explicar os resultados de Rae *et al.*<sup>64</sup> que, analisando 18 corredores de endurance aparentemente saudáveis, encontraram relação inversa entre o comprimento dos telômeros e volume de exercício físico ao longo da vida (anos de corrida, horas gastas com o treinamento), sugerindo que o exercício crônico pode ser significativamente estressor para o músculo esquelético.

De acordo com Daniali *et al.*<sup>75</sup>, o comprimento dos telômeros varia entre os tecidos somáticos em proporção a sua atividade replicativa. O estudo relatou que as diferenças no comprimento dos telômeros entre tecidos proliferativos e minimamente proliferativos são estabelecidas durante as duas primeiras décadas de vida e que na vida adulta tanto a replicação das células tronco como a taxa de encurtamento dos telômeros é similar entre os diferentes tecidos.

Kadi *et al.*<sup>77</sup> mostraram que, em halterofilistas, o exercício resistido intenso crônico não encurta anormalmente os telômeros, mas que seu comprimento está inversamente relacionado à carga sustentada em tentativas de recorde. Assim sendo, a alta exposição ao exercício de força ou endurance parece influenciar o potencial proliferativo do músculo esquelético<sup>64,77</sup>.

Além das associações com o comprimento dos telômeros, o exercício físico parece influenciar também a expressão e atividade das proteínas de manutenção destas estruturas, que compõem o complexo *shelterin*<sup>61,78</sup>. Essa análise pode revelar dados importantes uma vez que não só o comprimento, mas especialmente a função dos telômeros – assegurada pelo *shelterin* – está associada ao aparecimento dos fenótipos relacionados ao envelhecimento<sup>4,49</sup>.

Autor	Amostra	Tecido	Resultados
Du <i>et al.</i> <sup>66</sup>	Mulheres de 43-70 anos	Leucócitos	Atividade física moderada ou vigorosa associada a maior CT
Cherkas <i>et al.</i> <sup>25</sup>	Gêmeos adultos	Leucócitos	Nível de atividade física de lazer associado a maior CT
Zhu <i>et al.</i> <sup>65</sup>	Adolescentes	Leucócitos	Indivíduos ativos com maior CT
LaRocca <i>et al.</i> <sup>63</sup>	Idosos sedentários e treinados	Leucócitos	Indivíduos ativos com maior CT
Werner <i>et al.</i> <sup>62</sup>	Atletas jovens e de meia-idade	Leucócitos	Atletas de meia-idade com CT maior em relação aos sedentários e semelhante ao dos jovens
Song <i>et al.</i> <sup>54</sup>	Indivíduos de 18-80 anos	Linfócitos	Relação inversa entre volume mensal de exercício e disfunção dos telômeros
Kim <i>et al.</i> <sup>79</sup>	Mulheres pós-menopausa	Leucócitos	Maior CT nas mulheres ativas, associado a maiores níveis de adiponectina e colesterol HDL
Woo <sup>21</sup>	Idosos	Leucócitos	Sem diferenças no CT entre diferentes quartis de atividade física
Collins <i>et al.</i> <sup>60</sup>	Atletas de endurance com síndrome da fadiga crônica	Músculo esquelético	Menor CT nos atletas fatigados se comparados aos saudáveis
Ludlow <i>et al.</i> <sup>34</sup>	Indivíduos de 50-70 anos	Leucócitos	Curva em U-invertido para associação entre volume de atividade física e CT
Savelle <i>et al.</i> <sup>57</sup>	Homens com idade média de 47 anos	Leucócitos	Atividade física moderada na meia-idade associada a maior CT na idade avançada (após 29 anos)
Mathur <i>et al.</i> <sup>71</sup>	Sedentários e maratonistas	Linfócitos e granulócitos	Sem diferença no CT
Rae <i>et al.</i> <sup>64</sup>	Atletas de endurance e sedentários	Músculo esquelético	Sem diferença entre grupos no CT e no potencial proliferativo. Para grupo de corredores, relação inversa entre CT e volume de exercício físico ao longo da vida
Denham <i>et al.</i> <sup>68</sup>	Maratonistas e sedentários	Leucócitos	Telômeros 11% maiores nos maratonistas



Osthus <i>et al.</i> <sup>72</sup>	Jovens e idosos	Músculo esquelético	Atletas idosos com maior CT que idosos com nível baixo/moderado de atividade física; correlação positiva entre CT e VO <sub>2max</sub>
Ludlow <i>et al.</i> <sup>34</sup>	Camundongos	Fígado, cardiomiócitos e músculo esquelético	Exercício crônico modifica CT e expressão gênica da <i>shelterin</i> de maneira tecido-específica
Laye <i>et al.</i> <sup>76</sup>	Ultra-maratonistas	Leucócitos	Sem alterações no CT e atividade da telomerase após ultramaratona; aumento da expressão gênica de Trf1, Trf2, Pot1, Ku70 e Ku80
Laye <i>et al.</i> <sup>76</sup>	Ultra-maratonistas	Leucócitos	Sem alterações no CT e atividade da telomerase após ultramaratona; aumento da expressão gênica de Ku70 e Ku80
Ludlow <i>et al.</i> <sup>74</sup>	Camundongos	Músculo esquelético	Menor expressão gênica de Trf1 e maior fosforilação da p38MAPK após 30min de corrida em esteira
Werner <i>et al.</i> <sup>61</sup>	Camundongos	Cardiomiócitos	Maior atividade da telomerase e conteúdo de mTERT, TRF1 e TRF2 após 3 semanas ou 6 meses de exercício voluntário na roda

**Quadro 1.** Informações sobre amostra, tecido analisado e principais resultados dos estudos que investigaram a relação entre a biologia do telômero e a atividade física.

CT: comprimento dos telômeros

#### Atividade física e *shelterin*

Laye *et al.*<sup>76</sup> avaliaram os efeitos do stress fisiológico extremo decorrente da realização de 7 maratonas em 7 dias consecutivos sobre a expressão das proteínas da *shelterin*, a expressão dos fatores de reparo Ku70/80, o comprimento dos telômeros e a atividade da telomerase em leucócitos e no músculo esquelético. Embora o comprimento dos telômeros ou a atividade da telomerase não tenham sido significativamente alterados após a ultramaratona, os resultados nos leucócitos indicaram aumento da expressão gênica de Trf1 (25%), Trf2 (67%), Pot1 (45%), Ku70 (13%) e Ku80 (12%). Estas alterações levantam a hipótese de maior proteção dos telômeros e, por conseguinte, da manutenção de seu comprimento a longo prazo.

Por outro lado, no músculo esquelético, Laye *et al.*<sup>76</sup> relataram que apenas Ku70 (27%) e Ku80 (30%) aumentaram significativamente. O aumento do TRF1 não foi estatisticamente significativo ( $p = 0.1$ ). O complexo ku70/ku80 está envolvido na reparação de quebras nas fitas duplas de DNA. Assim, seu aumento pode estar associado a uma resposta a danos já causados ou indicar uma maior proteção contra possíveis danos ao DNA telomérico<sup>76</sup>. Supõe-se ainda que o aumento da expressão do complexo Ku70/Ku80 após o exercício agudo esteja

relacionado às adaptações fisiológicas decorrentes do mesmo. De fato, as evidências sugerem que os efeitos agudos do exercício físico sobre a biologia dos telômeros são coerentes com os relatos das alterações decorrentes do exercício físico regular. A literatura atual sugere que o sistema telomérico responde tanto ao exercício físico agudo como ao exercício físico crônico.

Ludlow *et al.*<sup>67</sup> demonstraram que as reduções na expressão gênica do *shelterin* associadas ao envelhecimento foi atenuada no músculo cardíaco pelo exercício físico voluntário regular ao longo da vida. Ainda, um ano de exercício físico regular também atenuou a redução na expressão de genes relacionados a respostas de reparo a danos no DNA e ao ciclo celular, expressão associada ao maior risco de disfunção celular. Entretanto, os resultados sugeriram um modelo único de regulação do complexo telomérico no músculo esquelético, que apresentou, por exemplo, menor expressão gênica de Trf1 decorrente do exercício voluntário crônico. Outro estudo de Ludlow *et al.*<sup>74</sup> também demonstrou redução do RNA mensageiro de Trf1 no músculo esquelético após 30 minutos de exercício agudo de corrida em esteira. Dessa maneira, é provável que todo o complexo *shelterin* seja altamente regulado de maneira tecido-específica.

Por exemplo, no músculo cardíaco, animais fisicamente ativos parecem apresentar maior expressão gênica e conteúdo proteico do *shelterin* em relação a animais sedentários<sup>61,62,67</sup>. Werner *et al.*<sup>61</sup> demonstraram que três semanas de exercício voluntário na roda foram suficientes para aumentar a atividade da enzima telomerase, bem como a expressão gênica e conteúdo proteico de mTERT, TRF1 e TRF2 no miocárdio de camundongos. No mesmo estudo, o exercício mais prolongado (6 meses) também demonstrou efeitos semelhantes. Estes resultados indicam que o exercício físico regular, ao induzir o aumento da expressão das proteínas do *shelterin* e da atividade da telomerase, promove um ambiente antiapoptótico, favorecendo a preservação dos tecidos e retardando os fenótipos associados ao envelhecimento, ainda que o comprimento dos telômeros não seja alterado.

Ademais, Werner *et al.*<sup>62</sup> mostrou que 6 meses de treinamento físico resultou em aumento da atividade da telomerase, da expressão gênica e do conteúdo proteico do *shelterin*. Ainda, houve redução dos níveis de mRNA de Chk2, p16 e p53, o que sugere um ambiente celular menos propenso à instalação de respostas de senescência ou apoptose.

Evidências recentes indicam que fatores como a inflamação e o estresse oxidativo, ambos relacionados ao processo de envelhecimento, podem comprometer a integridade estrutural do *shelterin*. O Quadro 1 apresenta um resumo dos principais achados sobre a relação entre atividade física e a dinâmica dos telômeros.

#### *Telômeros, inflamação e stress oxidativo*

Por serem estruturas ricas em guanina, os telômeros são porções do DNA particularmente suscetíveis aos danos oxidativos se comparados ao restante do genoma<sup>11,21,45,69,81-83</sup>. Adicionalmente, estes danos são reparados com menos eficiência no DNA telomérico<sup>11</sup>. A oxidação de bases e a quebra de fitas simples ou duplas de DNA contribui, portanto, para o encurtamento dos telômeros, com consequente instabilidade genética<sup>84,85</sup>.

Por provocar alterações na estrutura dos telômeros, o estresse oxidativo influencia negativamente a dinâmica dos telômeros e pode ocasionar um aumento nas taxas de senescência e apoptose celular<sup>2,5,13,14,41,47,83,86</sup>.

Neste contexto, as evidências sugerem que o encurtamento dos telômeros *in vivo* está associado a doenças nas quais o estresse oxidativo desempenha papel causal, ou seja, o comprimento dos telômeros pode servir como biomarcador do risco de doenças associadas ao envelhecimento, entre outros fenótipos associados a este processo<sup>11</sup>.

Por exemplo, o mecanismo de erosão telomérica em pacientes com diabetes mellitus pode ser explicado pela resistência à insulina, uma condição metabólica que promove a formação de espécies reativas de oxigênio e favorece um ambiente pró-inflamatório, dois fatores que reduzem a longevidade<sup>17</sup>. Isto é corroborado por Monickaraj *et al.*<sup>21</sup>, que relataram associação entre telômeros encurtados e redução do conteúdo de DNA mitocondrial, hipoadiponectinemia e maior estresse oxidativo, apontando para uma conexão molecular entre os processos de envelhecimento nuclear e mitocondrial em pacientes diabéticos.

Em consonância, a exacerbação do encurtamento dos telômeros causada pelo estresse oxidativo<sup>86,11</sup> poderia explicar, por exemplo, o menor comprimento dos telômeros encontrado em cardiomiócitos envelhecidos<sup>16</sup>.

Ainda, as propriedades aterogênicas de níveis elevados de colesterol e triglicérides provocam repetidas lesões mecânicas, hemodinâmicas e/ou imunológicas e, assim, podem aumentar o *turnover* de leucócitos e a produção de espécies reativas de oxigênio em algumas células<sup>17</sup>. Isto vai ao encontro do reportado por Mason *et al.*<sup>20</sup>, de que a obesidade pode encurtar os telômeros e aumentar o risco de doenças relacionadas ao envelhecimento por elevar os níveis de estresse oxidativo (provocando erosão telomérica) e de inflamação (aumentando o *turnover* de leucócitos).

Valdes *et al.*<sup>23</sup>, Demissie *et al.*<sup>42</sup> e Fitzpatrick *et al.*<sup>87</sup> sugerem que o estresse oxidativo e a inflamação podem também ser o link entre o encurtamento dos telômeros e o declínio cognitivo/demência observados

com o envelhecimento. Além disso, telômeros curtos podem indicar baixa capacidade antioxidante e, assim, maior risco de danos cerebrais por acidente vascular *in vivo*<sup>89</sup>.

O acúmulo de danos nas bases do DNA é um possível mecanismo de erosão telomérica induzida pelo estresse oxidativo, uma vez que a presença de bases danificadas pode atenuar a ligação do shelterin aos telômeros<sup>45,88</sup>. Um reparo eficiente do dano do DNA e das bases modificadas nos telômeros é crítico para a associação das proteínas de manutenção dos telômeros, uma vez que lesões oxidativas e/ou intermediários de reparo no DNA telomérico podem interferir diretamente no reconhecimento da estrutura pelo TRF1 e TRF2<sup>45</sup>. Uma das lesões mais comuns induzidas pelo estresse oxidativo e que pode participar na aceleração do encurtamento dos telômeros é a 8-oxoguanina<sup>89,45</sup>. Em um estudo anterior, uma simples lesão 8-oxoguanina em um substrato telomérico definido reduziu o percentual de ligação do TRF1 e TRF2 em 50% se comparado ao DNA não danificado<sup>45</sup> e efeitos mais dramáticos foram observados com lesões múltiplas das sequências teloméricas.

Tem sido proposto que o estresse oxidativo crônico prejudica ainda a função da telomerase<sup>35</sup> e vários fatores envolvidos nas vias de sinalização celular<sup>50,79,84</sup>.

Em contrapartida, existem evidências de que o exercício físico influencia o balanço pró/antioxidante. Deste modo, o exercício físico regular pode prevenir a erosão telomérica por reações antioxidativas e anti-inflamatórias<sup>79</sup>. Por exemplo, a atividade física pode proteger indivíduos altamente estressados por vias autonômicas, neuroendócrinas e cognitivas, tamponando os efeitos deletérios do estresse sobre a longevidade celular<sup>90</sup>.

Denham *et al.*<sup>68</sup> encontraram menores níveis de proteína C reativa, leptina e sICAM-1 (molécula solúvel de adesão intracelular) em corredores de ultra-maratona. Níveis elevados de proteína C reativa haviam sido previamente correlacionados a telômeros mais curtos<sup>91</sup>, embora outros estudos tenham indicado uma associação

entre exercício de ultra-endurance e maior stress oxidativo<sup>92</sup> e taxa de atrito telomérico<sup>93</sup>.

Por outro lado, estudos relatam uma associação entre a redução do estresse oxidativo e as alterações na biologia do telômero decorrentes do exercício físico<sup>93,94</sup>. Sabe-se que o exercício físico ativa vias de sobrevivência celular<sup>4</sup> e está associado a alterações benéficas dos marcadores de inflamação e de estresse oxidativo. Logicamente, pode-se considerar que seja também um potente estímulo para a biologia do telômero<sup>62</sup>, reduzindo sua degradação e contribuindo consequentemente para a estabilidade genômica. Antioxidantes endógenos como a superóxido dismutase parecem inibir os processos de envelhecimento o encurtamento dos telômeros<sup>2</sup>.

Werner *et al.*<sup>61</sup> demonstraram que em amostras de aorta de camundongos os efeitos antiapoptóticos da atividade física foram mediados pela óxido nítrico sintase endotelial e pela TERT, independentemente do comprimento dos telômeros. Ainda, os efeitos do estresse oxidativo foram atenuados em animais pré-condicionados.

Em conjunto, estes resultados sugerem um efeito “telo-protetor” de permanecer fisicamente ativo. Todavia, parece importante considerar os efeitos de diferentes volumes e intensidades do exercício físico na relação com o equilíbrio pró/antioxidante. O efeito benéfico do exercício físico parece ser resultado da redução do estresse oxidativo como resposta à sua prática regular. Contudo, as vias de sinalização associadas a esta proteção ainda são desconhecidas.

Existe a hipótese de que as alterações na expressão gênica do *shelterin* pode ser uma resposta de stress induzida pelas sessões iniciais de exercício físico incomum em indivíduos destreinados. Um potencial mecanismo envolvido na relação entre exercício físico e a dinâmica dos telômeros é a ativação das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs). As MAPKs são quinases serina/treonina altamente conservadas que estão envolvidas em diversos processos biológicos como mitose, sobrevivência, senescência e apoptose celular<sup>5,47,95-97</sup>.

As vias de sinalização das MAPKs são ativadas em resposta a uma variedade de estímulos estressores<sup>47,98-</sup>

<sup>100</sup>, entre eles o exercício físico agudo<sup>3,76,77,101</sup>. Especificamente, a p38 MAPK tem sido estudada extensivamente como sinal final antes das respostas biológicas<sup>96</sup>.

No músculo cardíaco, uma vez ativadas após uma sessão aguda de exercício, as MAPKs geram uma série de respostas que levam à expressão de genes importantes na adaptação deste tecido ao exercício<sup>47,102</sup>. Achados recentes tem ligado as MAPKs à expressão gênica e proteica do *shelterin* em cardiomiócitos. Spallarosa *et al.*<sup>47</sup> demonstraram uma relação direta entre a sinalização da p38 MAPK com a regulação da expressão gênica do TRF1 E TRF2 em cardiomiócitos neonatais de ratos. Ludlow *et al.*<sup>74</sup> observaram que uma sessão aguda de exercício em esteira resultou em aumento da fosforilação de p38 MAPK no músculo plantar de camundongos, associado à redução da expressão de mRNA de TRF1. Um importante sinal para a ativação da p38 MAPK em resposta ao exercício poderia ser a elevação dos níveis intracelulares de cálcio ou aumento das espécies reativas de oxigênio durante o exercício.

Assim, as MAPKs possivelmente contribuem para a transmissão do “sinal do exercício” ao genoma, resultando em alterações e adaptações transcricionais nas proteínas de manutenção dos telômeros em diferentes tecidos, cada um com sua especificidade.

### Considerações finais

Em resumo, a manutenção do comprimento, bem como da função dos telômeros é essencial para garantir a integridade do genoma. A atividade da enzima telomerase em certos tecidos, e a expressão das proteínas que compoem o *shelterin* são essenciais neste processo. Evidências indicam um efeito “telo-protetor” do exercício físico moderado, que parece estar associado à atenuação do estresse oxidativo e, conseqüentemente, dos efeitos deletérios do envelhecimento, incluindo uma menor incidência de doenças crônicas em indivíduos fisicamente ativos. Entretanto, os dados referentes ao volume e à intensidade ideais de exercício físico que resultam em tais

respostas ainda são controversos e estudos adicionais fazem-se necessários.

---

### Referências

1. De Lange T. How telomeres solve the end-protection problem. *Science*. 2009; 326 (5955):948-52.
2. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Telomere length and cardiovascular aging. *Ann Med*. 2012; 44 (Suppl 1):S138-42.
3. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*. 1990; 345(6274):458-60.
4. Ludlow AT, Roth SM. Physical activity and telomere biology: exploring the link with aging-related disease prevention. *J Aging Res*. 2011; id 790378.
5. Collado M, Blasco MA, Serrano M. Cellular senescence in cancer and aging. *Cell*. 2007; 130(2):223-33.
6. Codd V, Nelson CP, Albrecht E, Mangino M, Deelen J, Buxton JL *et al*. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease. *Nature Genetics*. 2013; 45(4):422-27.
7. Greider CW. Cellular responses to telomere shortening: cellular senescence as a tumor suppressor mechanism. *Harvey Lect*. 2000-2001; 96:33-50.
8. Hohensinner PJ, Goronzy JJ, Weyand CM. Telomere dysfunction, autoimmunity and aging. *Aging Dis*. 2011; 2(6):524-37.
9. Ben-Porath I, Weinberg RA. When cells get stressed: an integrative view of cellular senescence. *J Clin Invest*. 2004; 113(1):8-13.
10. Wang C, Jurk D, Maddick M, Nelson G, Martin-Ruiz C, von Zglinicki T. DNA damage response and cellular senescence in tissues of aging mice. *Aging Cell*. 2009; 8(3):311-23.
11. von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci*. 2002; 27(7):339-44.
12. Hayflick, L. Tissue cultures and mycoplasmas. *Texas Rep Biol Med*. 1965; 23:285-303.
13. Lloyd AC. Limits to lifespan. *Nat Cell Biol*. 2002; 4(2):E25-7.
14. Atzmon G, Cho M, Cawthon RM, Budagov T, Katz M, Yang X *et al*. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Genetic variation in human telomerase is associated with telomere length in Ashkenazi centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107(Suppl 1):1710-7
15. Blackburn EH. Telomeres and telomerase: their mechanisms of action and the effects of altering their functions. *FEBS Lett*. 2005; 579(4):859-62.
16. Fuster JJ, Andrés V. Telomere biology and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2006; 99(11):1167-80.
17. Harte AL, Silva NF, Miller MA, Cappuccio FP, Kelly A, O'Hare JP *et al*. Telomere length attrition, a marker of biological senescence, is inversely correlated with triglycerides and cholesterol in south Asian males with type 2 diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res*. 2012; 2012:895185.
18. Jaskelioff M, Muller FL, Paik JH, Thomas E, Jiang S, Adams AC *et al*. Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. *Nature*. 2011; 469(7328):102-6
19. Kajstura J, Urbanek K, Hosoda T, Bearzi C, Anversa P *et al*. The telomere-telomerase axis and the heart. *Antioxid Redox Signal*. 2006; 8(11-12):2125-41.
20. Mason C, Risques RA, Xiao L, Duggan CR, Imayama I, Campbell KL *et al*. Independent and combined effects of dietary weight loss and exercise on leukocyte telomere length in postmenopausal women. *Obesity*. 2013; 21(12):E549-54.
21. Monickaraj F, Aravind S, Gokulakrishnan K, Sathishkumar C, Prabu P, Mohan V *et al*. Accelerated aging as evidenced by increased telomere shortening and mitochondrial DNA depletion in patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2012;365(1-2):343-50.
22. Zee RY, Castonguay AJ, Barton NS, Germer S, Martin M. Mean leukocyte telomere length shortening and type 2 diabetes mellitus: a case-control study. *Transl Res*. 2010; 155(4):166-9.
23. Valdes AM, Deary IJ, Gardner J, Kimura M, Lu X, Spector TD *et al*. Leukocyte telomere length is associated with cognitive performance in healthy women. *Neurobiol Aging*. 2010; 31:986-92.
24. Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet*. 2003; 361(9355):393-5.
25. Cherkas LF, Hunkin JL, Kato BS, Richards JB, Gardner JP, Surdulescu GL *et al*. The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. *Arch Intern Med*. 2008;168(2):154-8.
26. Martínez P, Blasco MA. Role of shelterin in cancer and aging. *Aging Cell*. 2010; 9(5):653-66.
27. Saretzki G. Telomerase, mitochondria and oxidative stress. *Exp Gerontol*. 2009; 44(8):485-92.

28. Greider CW, Blackburn EH. The telomere terminal transferase of *Tetrahymena* is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity. *Cell*. 1987; 51(6):887-98.
29. Harrington L. Biochemical aspects of telomerase function. *Cancer Lett*. 2003; 194(2):139-54.
30. Heist EK, Huq F, Hajar R. Telomerase and the aging heart. *Sci Aging Knowledge Environ*. 2003; 19:PE11.
31. Oganessian L, Karlseder J. Telomeric armor: the layers of end protection. *J Cell Sci*. 2009; 122(Pt 22):4013-25.
32. Hovatta I, de Mello VD, Kananen L, Lindström J, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P *et al*. Leukocyte telomere length in the Finnish Diabetes Prevention Study. *PLoS One*. 2012;7(4):1-6.
33. Kappei D, Londoño-Vallejo JA. Telomere length inheritance and aging *Mech Ageing Dev*. 2008; 129(1-2):17-26.
34. Ludlow AT, Zimmerman JB, Witkowski S, Hearn JW, Hatfield BD, Roth SM. Relationship between physical activity level, telomere length, and telomerase activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2008; 40(10):1764-71
35. Ahmed S, Passos JF, Birket MJ, Beckmann T, Brings S, Peters H *et al*. Telomerase does not counteract telomere shortening but protects mitochondrial function under oxidative stress. *J Cell Sci*. 2008; 121:1046-53.
36. Armanios M, Alder JK, Parry EM, Karim B, Strong MA, Greider CW. Short telomeres are sufficient to cause the degenerative defects associated with aging. *Am J Hum Genet*. 2009; 85(6):823-32.
37. Oh H, Taffet GE, Youker KA, Entman ML, Overbeek PA, Michael LH *et al*. Telomerase reverse transcriptase promotes cardiac muscle cell proliferation, hypertrophy, and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98(18):10308-13.
38. Autexier C, Lue NF. The structure and function of telomerase reverse transcriptase. *Annu Rev Biochem*. 2006; 75:493-517.
39. Chan SR, Blackburn EH. Telomeres and telomerase. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2004; 359(1441):109-21.
40. de Lange T. Protection of mammalian telomeres. *Oncogene*. 2002; 21(4):532-40.
41. de Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Dev*. 2005; 19(18):2100-10.
42. de Lange T. How shelterin solves the telomere end-protection problem. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2010;75:167-77
43. Hockemeyer D, Daniels JP, Takai H, de Lange T. Recent expansion of the telomeric complex in rodents: Two distinct POT1 proteins protect mouse telomeres. *Cell*. 2006; 126(1):63-77.
44. Sfeir A, de Lange T. Removal of shelterin reveals the telomere end- protection problem. *Science*. 2012; 336: 593–97.
45. Opresko PL, Fan J, Danzy S, Wilson DM 3<sup>rd</sup>, Bohr VA. Oxidative damage in telomeric DNA disrupts recognition by TRF1 and TRF2. *Nucleic Acids Res*. 2005; 33:1230–39.
46. Bianchi A, Shore D. How telomerase reaches its end: mechanism of telomerase regulation by the telomeric complex. *Mol Cell*. 2008; 31(2):153-65.
47. Spallarossa P, Altieri P, Aloï C, Garibaldi S, Barisione C, Ghigliotti G *et al*. Doxorubicin induces senescence or apoptosis in rat neonatal cardiomyocytes by regulating the expression levels of the telomere binding factors 1 and 2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 297(6):H2169-81.
48. Palm W, de Lange T. How shelterin protects mammalian telomeres. *Annu Rev Genet*. 2008;42:301-34.
49. Karlseder J. Telomere repeat binding factors: keeping the ends in check. *Cancer Lett*. 2003; 194(2):189-97.
50. Kishi S, Wulf G, Nakamura M, Lu KP. Telomeric protein Pin2/TRF1 induces mitotic entry and apoptosis in cells with short telomeres and is down-regulated in human breast tumors. *Oncogene*. 2001; 20(12):1497-508.
51. Wang F, Lei M. Human telomere POT1-TPP1 complex and its role in telomerase activity regulation. *Methods Mol Biol*. 2011;735:173-87.
52. Nalapareddy K, Jiang H, Guachalla Gutierrez LM, Rudolph KL. Determining the influence of telomere dysfunction and DNA damage on stem and progenitor cell aging: what markers can we use? *Exp Gerontol*. 2008; 43(11):998-1004.
53. Denchi EL, de Lange T. Protection of telomeres through independent control of ATM and ATR by TRF2 and POT1. *Nature*. 2007; 448(7157):1068-71.
54. Song Z, von Figura G, Liu Y, Kraus JM, Torrice C, Dillon P. Lifestyle impacts on the aging-associated expression of biomarkers of DNA damage and telomere dysfunction in human blood. *Aging Cell*. 2010;9(4):607-15.

55. Blair SN, Morris JN. Healthy hearts and the universal benefits of being physically active: physical activity and health. *Ann Epidemiol.* 2009; 19(4):253-6.
56. Ruiz JR, Sui X, Lobelo F, Morrow JR Jr, Jackson AW, Sjöström M *et al.* Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study. *BMJ.* 2008;337:a439.
57. Savela S, Saijonmaa O, Strandberg TE, Koistinen P, Strandberg AY, Tilvis RS *et al.* Physical activity in midlife and telomere length measured in old age. *Exp Gerontol.* 2012; 48:81–84
58. Holloszy JO. Exercise and longevity: studies on rats. *J Gerontol.* 1988;43(6):B149-51.
59. Kadi F, Ponsot E. The biology of satellite cells and telomeres in human skeletal muscle: effects of aging and physical activity. *Scand J Med Sci Sports.* 2010;20(1):39-48.
60. Collins M, Renault V, Grobler LA, St Clair Gibson A, Lambert MI, Wayne Derman E, *et al.* Athletes with exercise-associated fatigue have abnormally short muscle DNA telomeres. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(9):1524-8.
61. Werner C, Hanhoun M, Widmann T, Kazakov A, Semenov A, Pöss J *et al.* Effects of physical exercise on myocardial telomere-regulating proteins, survival pathways, and apoptosis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(6):470-82.
62. Werner C, Fürster T, Widmann T, Pöss J, Roggia C, Hanhoun M *et al.* Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall. *Circulation.* 2009;120(24):2438-47.
63. LaRocca TJ, Seals DR, Pierce GL. Leukocyte telomere length is preserved with aging in endurance exercise-trained adults and related to maximal aerobic capacity. *Mech Ageing Dev.* 2010; 131(2):165-7.
64. Rae DE, Vignaud A, Butler-Browne GS, Thornell LE, Sinclair-Smith C, Derman EW *et al.* Skeletal muscle telomere length in healthy, experienced, endurance runners. *Eur J Appl Physiol.* 2010; 109(2):323-30.
65. Zhu H, Wang X, Gutin B, Davis CL, Keeton D, Thomas J *et al.* Leukocyte telomere length in healthy Caucasian and African-American adolescents: relationships with race, sex, adiposity, adipokines, and physical activity. *J Pediatr.* 2011; 158(2):215-20.
66. Du M, Prescott J, Kraft P, Han J, Giovannucci E, Hankinson SE *et al.* Physical activity, sedentary behavior, and leukocyte telomere length in women. *Am J Epidemiol.* 2012; 175:414–22.
67. Ludlow AT, Witkowski S, Marshall MR, Wang J, Lima LC, Guth LM *et al.* A Chronic exercise modifies age-related telomere dynamics in a tissue-specific fashion. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012; 67(9):911-26.
68. Denham J, Nelson CP, O'Brien BJ, Nankervis SA, Denniff M, Harvey JT *et al.* Longer leukocyte telomeres are associated with ultra-endurance exercise independent of cardiovascular risk factors. *PLoS One.* 2013; 8(7):1-6.
69. Kruk PA, Rampino NJ, Bohr VA. DNA damage and repair in telomeres: relation to aging. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92(1):258-62.
70. Woo J, Tang N, Leung J. No association between physical activity and telomere length in an elderly Chinese population 65 years and older. *Arch Intern Med.* 2008; 168(19):2163-4.
71. Mathur S, Ardestani A, Parker B, Cappizzi J, Polk D, Thompson PD. Telomere length and cardiorespiratory fitness in marathon runners. *J Investig Med.* 2013; 61(3):613-5.
72. Osthus IB, Sgura A, Berardinelli F, Alsnes IV, Bronstad E, Rehn T *et al.* Telomere length and long-term endurance exercise: does training affect biological age? A pilot study. *PLoS One.* 2012; 7(12)..
73. Ponsot E, Lexell J, Kadi F. Skeletal muscle telomere length is not impaired in healthy physically active old women and men. *Muscle Nerve.* 2008; 37(4):467-72. 80. Puterman E, Lin J, Blackburn E, O'Donovan A, Adler N, Epel E. The power of exercise: buffering the effect of chronic stress on telomere length. *PLoS One.* 2010; 5(5).
74. Ludlow AT, Lima LC, Wang J, Hanson ED, Guth LM, Spangenburg EE *et al.* Exercise alters mRNA expression of telomere-repeat binding factor 1 in skeletal muscle via p38 MAPK. *J Appl Physiol.* 2012; 113(11):1737-46.
75. Daniali L, Benetos A, Susser E, Kark JD, Labat C, Kimura M *et al.* Telomeres shorten at equivalent rates in somatic tissues of adults. *Nat Commun.* 2013;4:1597.
76. Laye MJ, Solomon TP, Karstoft K, Pedersen KK, Nielsen SD, Pedersen BK. Increased shelterin mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells and skeletal muscle following an ultra-long-distance running event. *J Appl Physiol.* 2012;112(5):773-81.
77. Kadi F, Ponsot E, Piehl-Aulin K, Mackey A, Kjaer M, Oskarsson E *et al.* The effects of regular strength training on telomere length in human skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(1):82-7.
78. Shin YA, Lee JH, Song W, Jun TW. Exercise training improves the antioxidant enzyme activity with no changes of telomere length. *Mech Ageing Dev.* 2008;129(5):254-60.

79. Kim JH, Ko JH, Lee DC, Lim I, Bang H. Habitual physical exercise has beneficial effects on telomere length in postmenopausal women. *Menopause*. 2012; 19(10):1109-15.
80. Houben JM, Moonen HJ, van Schooten FJ, Hageman GJ. Telomere length assessment: biomarker of chronic oxidative stress? *Free Radic Biol Med*. 2008; 44(3):235-46.
81. Oikawa S, Tada-Oikawa S, Kawanishi S. Site-specific DNA damage at the GGG sequence by UVA involves acceleration of telomere shortening. *Biochemistry*. 2001; 40(15):4763-8.
82. Petersen S, Saretzki G, von Zglinicki T. Preferential accumulation of single-stranded regions in telomeres of human fibroblasts. *Exp Cell Res*. 1998; 239(1):152-60.
83. Takai H, Smogorzewska A, de Lange T. DNA damage foci at dysfunctional telomeres. *Curr Biol*. 2003;13(17):1549-56.
84. Marcon F, Siniscalchi E, Crebelli R, Saieva C, Sera F, Fortini P *et al*. Diet-related telomere shortening and chromosome stability. *Mutagenesis*. 2012; 27:49-57.
85. Shiloh Y. ATM and related protein kinases: safeguarding genome integrity. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(3):155-68.
86. Griffith JD, Comeau L, Rosenfield S, Stansel RM, Bianchi A, Moss H *et al*. Mammalian telomeres end in a large duplex loop. *Cell*. 1999;97(4):503-14.
86. Serra V, Grune T, Sitte N, Saretzki G, von Zglinicki T. Telomere length as a marker of oxidative stress in primary human fibroblast cultures. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 908:327-30.
87. Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Gardner JP, Psaty BM, Jenny NS, Tracy RP *et al*. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol*. 2007; 165:14-21.
88. van Steensel B, Smogorzewska A, de Lange T. TRF2 protects human telomeres from end-to-end fusions. *Cell*. 1998; 92:401-13.
89. Kawanshi S, Oikawa S. Mechanism of telomere shortening by oxidative stress. *Ann NY Acad Sci*. 2004; 1019:278-284.
89. Serra V, von Zglinicki T, Lorenz M, Saretzki G. Extracellular superoxide dismutase is a major antioxidant in human fibroblasts and slows telomere shortening. *J Biol Chem*. 2003; 278(9):6824-30.
90. Puterman E, Epel E. An intricate dance: life experience, multisystem resiliency and rate of telomere decline throughout the lifespan. *Soc Personal Psychol Compass*. 2012; 6(11):807-25.
91. Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, Cupples LA, Gardner JP, Herbert A *et al*. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell*. 2006; 5(4):325-30.
92. Skenderi KP, Tsironi M, Lazaropoulou C, Anastasiou CA, Matalas AL, Kanavaki I *et al*. Changes in free radical generation and antioxidant capacity during ultramarathon foot race. *Eur J Clin Invest*. 2008; 38:159-65.
93. Kurz DJ, Decary S, Hong Y, Trivier E, Akhmedov A, Erusalimsky JD. Chronic oxidative stress compromises telomere integrity and accelerates the onset of senescence in human endothelial cells. *J Cell Sci*; 2004;117:2417-26.
94. von Zglinicki T. Role of oxidative stress in telomere length regulation and replicative senescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;908:99-110.
95. Iwasa H, Han J, Ishikawa F. Mitogen-activated protein kinase p38 defines the common senescence-signalling pathway. *Genes Cells*. 2003;8(2):131-44.
96. Roux PP, Blenis J. ERK and p38 MAPK-activated protein kinases: a family of protein kinases with diverse biological functions. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004;68(2):320-44.
97. Wang W, Chen JX, Liao R, Deng Q, Zhou JJ, Huang S *et al*. Sequential activation of the MEK-extracellular signal-regulated kinase and MKK3/6-p38 mitogen-activated protein kinase pathways mediates oncogenic ras-induced premature senescence. *Mol Cell Biol*. 2002; 22(10):3389-403.
98. Valledor AF, Comalada M, Xaus J, Celada A. The differential time-course of extracellular-regulated kinase activity correlates with the macrophage response toward proliferation or activation. *J Biol Chem*. 2000; 275(10):7403-9.
99. Xia Z, Dickens M, Raingeaud J, Davis RJ, Greenberg ME. Opposing effects of ERK and JNK-p38 MAP kinases on apoptosis. *Science*. 1995;270(5240):1326-31.
100. Yujiri T, Sather S, Fanger GR, Johnson GL. Role of MEKK1 in cell survival and activation of JNK and ERK pathways defined by targeted gene disruption. *Science*. 1998; 282(5395):1911-4.
101. Aronson D, Violan MA, Dufresne SD, Zangen D, Fielding RA, Goodyear LJ. Exercise stimulates the mitogen-activated protein kinase pathway in human skeletal muscle. *J Clin Invest*. 1997; 99(6):1251-7.



102. Boluyt MO, Loyd AM, Roth MH, Randall MJ, Song EY. Activation of JNK in rat heart by exercise: effect of training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 285(6):H2639-47.

---