

## Explorando a tríade molecular: Danos ao DNA, envelhecimento humano e desenvolvimento do câncer

*Exploring the molecular triad: DNA damage, human aging, and cancer development.*

BÁRBARA OSMARIN TURRA<sup>1\*</sup>; NATHÁLIA BONOTTO<sup>1</sup>; JULIANE SANTIAGO SASSO<sup>2</sup>; IVANA BEATRICE MÂNICA DA CRUZ<sup>1,2</sup>; VERÔNICA FARINA AZZOLIN<sup>2,3</sup>; FERNANDA BARBISAN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Farmacologia - Universidade Federal de Santa Maria – Santa Maria-RS.

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Gerontologia - Universidade Federal de Santa Maria – Santa Maria-RS.

<sup>3</sup> Fundação Universidade Aberta da Terceira Idade- Manaus-AM.

\*Autor correspondente: Bárbara Osmarin Turra - E-mail: barbara.turra@acad.ufsm.br

DOI: 10.53817/1983-6929.2023.3

### RESUMO

**Introdução:** O processo de envelhecimento está associado a perda da capacidade fisiológica dos sistemas do corpo, desencadeando um aumento do risco de desenvolvimento de doenças crônicas. Um dos pontos chaves para esta maior suscetibilidade a doenças crônicas é dano ao DNA que pode gerar instabilidades genéticas aumentando a chance de desenvolvimento de câncer e, conseqüentemente, uma relação com o aumento da mortalidade. **Objetivo:** Realizar uma revisão de literatura acerca dos mecanismos associados aos danos ao DNA relacionados ao envelhecimento humano e sua correlação com o desenvolvimento do câncer. **Metodologia:** Pesquisa de revisão narrativa alicerçada em publicações científicas indexadas na base de dados MedLine via PubMed, tendo sido realizada no mês de janeiro de 2023 com recorte temporal de 5 anos. Aplicaram-se os seguintes descritores: “dna damage; aging and câncer”, em conformidade com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Foram avaliados os títulos e resumos dos artigos localizados por meio da estratégia de busca e os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados. Aqueles artigos que fossem de revisão, que não possuíam seu conteúdo na íntegra, não eram gratuitos ou não se enquadravam no objetivo foram excluídos. Por fim, realizou-se a leitura dos estudos incluídos na íntegra, estando as

informações compiladas e descritas nos resultados. **Resultados:** Os estudos analisados destacam a senescência celular como um componente relevante do envelhecimento biológico. Destaca-se ainda o desgaste dos telômeros, cujo encurtamento, leva a senescência replicativa inerente ao processo de envelhecimento. Células senescentes geram um estado pró-inflamatório crônico de baixo grau conhecido como “inflammaging”, que está associado ao aparecimento de doenças relacionadas à idade, incluindo o câncer. O estresse oxidativo causado por Espécies Reativas de Oxigênio (EROS) ou outras fontes também contribui para o inflammaging e a maior chance de aparecimento de câncer com a idade. Todos estes processos estão intimamente relacionados ao aumento nos níveis de danos irreversíveis ao DNA. **Conclusão:** O envelhecimento biológico está diretamente relacionado a queda da capacidade anti-inflamatória e de reparo de DNA do organismo, desta forma é inerente ao processo de envelhecimento o aumento do risco para o desenvolvimento de câncer. Entretanto este risco pode ser potencializado ou não pelo estilo de vida.

**Palavras-chaves:** Envelhecimento. Câncer. Senescência. Tumorigênese.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** *The aging process is associated with changes in the immune system, triggering an increased risk of diseases. DNA damage with genetic instabilities can induce the development of cancer and, consequently, a correlation with increased mortality.* **Objective:** *The study aimed to conduct a literature review on DNA damage, human aging, and their correlation with cancer.* **Methodology:** *The theoretical review article was based on scientific publications indexed in the MedLine database via PubMed in January 2023, with a temporal cut-off of 5 years. The following descriptors were applied: "dna damage; aging and cancer," following the Health Sciences Descriptors (DeCS). Titles and abstracts of the located articles were evaluated through the search strategy, and potentially eligible studies were pre-selected. Articles that were reviews, did not have their content in full, were not freely accessible, or did not fit the objective were excluded. Finally, the included studies were read in full, and the information was compiled and described in the results.* **Results:** *The analyzed studies highlight cellular senescence as an integral component of aging. Telomere attrition, a structure formed by protein and DNA covering the linear ends of chromosomes, is emphasized. With the gradual erosion of telomeres, somatic cells eventually undergo*

*replicative senescence. Senescent cells have limited proliferative capacity and play a significant role in tumorigenesis. Oxidative stress caused by Reactive Oxygen Species (ROS) or other sources induces cells to enter senescence in response to telomere degradation. Thus, aging and cancer imply the deterioration of physiological functions after a period of human development. **Conclusion:** Aging with quality is one way to reduce cancer rates; it is essential to be aware that environmental factors we are exposed to interfere with the facilitation or prevention of cancer development.*

**Keywords:** Aging. Cancer. Senescence. Tumorigenesis.

## 1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento biológico é caracterizado como uma deterioração progressiva da integridade fisiológica, que incapacita a funcionalidade de órgãos e sistemas, aumentando a suscetibilidade das macromoléculas celulares, incluindo o DNA. Assim, o envelhecimento é um processo inevitável e um importante fator de risco para doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), como o câncer (CAI et al., 2022).

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2022), são esperados 704 mil novos casos de neoplasias malignas no Brasil, para cada ano do triênio de 2023-2025. O tumor maligno mais incidente será o de pele não melanoma (31,3% do total de casos), seguido pelos de mama feminina (10,5%), próstata (10,2%), cólon e reto (6,5%), pulmão (4,6%) e estômago (3,1%), sendo as regiões sul e sudeste com as maiores taxas de incidência. As recentes pesquisas associam a idade para além dos hábitos como fator de risco, sendo o câncer considerado uma comorbidade do envelhecimento biológico (PATEL et al., 2020).

O acúmulo de danos no ácido desoxirribonucleico (DNA), o encurtamento dos telômeros, a diminuição do controle de qualidade das mitocôndrias, a senescência do sistema imune e a inflamação crônica de baixo grau (*inflammaging*) estão entre os principais fatores que aumentam o risco de desenvolvimento de câncer associado ao envelhecimento humano (PATEL et al., 2020),

Diante deste contexto, nosso objetivo revisar a de literatura acerca dos mecanismos associados aos danos ao DNA relacionados ao envelhecimento humano e sua correlação com o desenvolvimento do câncer.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura narrativa, cuja busca foi realizada no mês de janeiro de 2023 na base de dados *MedLine* através do *PubMed*.

Foram avaliados os títulos e resumos dos artigos localizados por meio da estratégia de busca e os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados. Os critérios de inclusão foram: publicações no idioma inglês, com um recorte temporal de 5 anos (2018-2022) e a combinação dos seguintes descritores, previamente consultados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): “*dna damage; aging; câncer*”, integrados pelo operador booleano “*and*”.

Como critérios de exclusão: artigos que fossem de revisão, aqueles que não possuíam o seu conteúdo na íntegra e de forma gratuita, ou não se enquadravam no objetivo. Por fim, realizou-se a leitura dos estudos incluídos na íntegra, estando as informações compiladas e discutidas abaixo.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi encontrado um total de 65 artigos destes, 61 (93,84%) foram excluídos. Sendo 35 (53,84%) excluídos por se tratar de revisões, 19 (29,23%) estudos que não contemplavam o objetivo de nosso trabalho, 7 (10,76%) que não estavam disponíveis na íntegra e/ou não tinham acesso livre. Restando um montante de 04 (6,15%) estudos para análise, os quais estão descritos no quadro 1.

**Quadro 1:** Apresentação da síntese de artigos selecionados para revisão

Título	Autor/ Ano	Tipo de estudo	Objetivo do estudo	Conclusão do estudo
Transcriptome signature of cellular senescence	CASELLA, G. et al., 2019.	Pesquisa Experimental: Modelo <i>in vitro</i>	Identificar marcadores robustos compartilhados de senescência celular.	A investigação das células senescentes por seus marcadores genéticos no papel do envelhecimento e na malignidade possibilitam o desenvolvimento de estratégias terapêuticas.

MiR-185 targets POT1 to induce telomere dysfunction and cellular senescence	LI, T. et al., 2020.	Pesquisa Experimental: Análise de dados/ Bioinformática e Modelo <i>in vitro</i>	Avaliar através de predição por bioinformática o eixo regulatório do POT1.	Gene miR-185 pode reduzir significativamente os níveis de mRNA e proteína do POT1 ao atingir diretamente a região 3' não traduzida do POT1 (3'-UTR). A superexpressão de miR-185 aumentou os sinais de focos induzidos por disfunção dos telômeros (TIF) em células cancerígenas primárias
Concomitant DNA methylation and transcriptome signatures define epidermal responses to acute solar UV radiation	HOLZSCHECK, N. et al., 2020.	Pesquisa Experimental: Modelo <i>in vivo</i> .	Investigar os eventos moleculares iniciais após a irradiação UV repetitiva da pele humana saudável <i>in vivo</i> .	As respostas epigenéticas e transcriptômicas relacionam-se significativamente ao estresse de irradiação. O trabalho estabeleceu uma paisagem molecular de alta resolução da resposta UV epidérmica aguda e demonstrou o potencial de análises integrativas para desvendar respostas biológicas complexas e heterogêneas.
A Novel Screen for Expression Regulators of the Telomeric Protein TRF2 Identified Small Molecules That Impair TRF2 Dependent Immunosuppression and Tumor Growth	EI MAI, M. et al., 2021.	Pesquisa Experimental: Modelo <i>in vivo</i> .	Apresentou uma estratégia de triagem, que permite a identificação de moléculas modulam a expressão de TRF2, ligados aos telômeros e tumorigênese.	Considera-se de grande valia a estratégia quimioterapêutica em diminuir a expressão de TRF2 para tratar tumores agressivos.

**Fonte:** Elaborado pelos autores.

Embora a quantidade de estudos sobre o assunto represente um número relativamente significativo nos últimos 5 anos, alguns fatores limitaram a inclusão destes, especialmente pela maioria ser de revisão.

Todos os estudos aqui analisados destacam a senescência celular como um componente integral do envelhecimento, que em resposta a diversos gatilhos, incluindo o desgaste dos telômeros, o dano macromolecular e a desregulação genética do gene TP-53, um supressor tumoral, que desempenha um papel importante no controle do ciclo celular, no reparo do DNA e na indução da apoptose (LIU, Y.; GU, W., 2022).

O corpo humano é formado por inúmeras células e, as interações celulares são responsáveis pela manutenção da homeostase do organismo. Segundo Tubbus e Nussenzweig (2017), em média uma célula apresenta 70.000 lesões de DNA, em um único dia, havendo assim alterações na estrutura da molécula do ácido nucleico, como modificações nas bases nitrogenadas, distorções provocadas por ligações químicas, ou quebras nas fitas. As lesões ao DNA ocorrem principalmente por interferências exógenas, fatores ambientais como a radiação e o contato com agentes químicos, além da alimentação desbalanceada e o sedentarismo. Como causa endógena destaca-se a formação de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), não neutralizadas pelos sistemas antioxidantes. No entanto, nem todas as lesões ao DNA tornam-se mutações isto porque dispomos de sistemas de reparo ou vias de reparo.

As vias de reparo podem ser catalogadas em quatro diferentes tipos: reparo por excisão de nucleotídeos (NER) a qual remove uma variedade de lesões que distorcem a hélice, como as tipicamente induzidas por irradiação UV, enquanto o reparo por excisão de base (BER) tem como alvo modificações oxidativas de base. O reparo de incompatibilidade (MMR) verifica os nucleotídeos que foram inseridos erroneamente durante a replicação. A quebra das fitas duplas de DNA que são tipicamente induzidos por radiação ionizante é resolvida por junção de extremidade não homóloga (NHEJ) ou por recombinação homóloga (HR), enquanto as helicases RECQ assumem vários papéis na manutenção do genoma durante o reparo de recombinação e replicação (WILLIAMS; SCHUMACHER, 2016). Essas vias funcionam para consertar o dano, uma vez que as lesões de DNA podem distorcer a estrutura da dupla hélice e bloquear o DNA e a RNA polimerases, impedindo a replicação e a transcrição do DNA. Esse bloqueio de polimerases pode promover consequências posteriores, como o aumento da taxa de mutação, morte celular, desregulação da transcrição gênica e/ou senescência celular (PATEL et al., 2020; OU; SCHUMACHER, 2018).

O reparo ineficiente ao DNA e o desenvolvimento de mutações e aberrações cromossômicas podem alterar as funções dos genes supressores de tumor ou oncogenes, causando o desenvolvimento do câncer. Uma das proteínas mais importantes na via de reparo é a P-53 que atua como supressora de tumor e, é também conhecida por ser a “guardiã” do genoma. A proteína desempenha um papel proeminente como indutora do reparo do DNA, interrompendo o ciclo celular para

permitir que as máquinas de reparo restaurem a estabilidade do genoma (WILLIAMS; SCHUMACHER, 2016).

Sabe-se que o acúmulo de mutações somáticas e outras lesões no DNA impulsionam o processo de envelhecimento (KIRKWOOD, 2005). Ainda, a fisiologia do envelhecimento leva a diminuição da eficiência do reparo do DNA; E, a instabilidade genômica tem sido caracterizada como um fator determinante no aparecimento e desenvolvimento da heterogeneidade intratumoral bem como na progressão do câncer (RAYNAUD et al., 2018).

Além do declínio funcional ocorrem alterações na expressão gênica e uma maior tendência a geração de EROs que desencadeiam mutações e encurtamento dos telômeros. Além do encurtamento telomérico, as EROs danificam o DNA. O envelhecimento também induz um maior estresse oxidativo, que aumenta a quantidade de proteínas, carboidratos, lipídeos e ácidos nucléicos oxidados, relacionados também a disfunção mitocondrial inerente ao envelhecimento, levando a descompensação dos quadros homeostáticos (DA SILVA; FERRARI, 2011).

Assim, na pesquisa de Holzschek e colaboradores (2020) enfatiza-se como fator extrínseco a exposição à radiação UV, sendo causa de dano ao DNA, dando ênfase também às possíveis alterações metabólicas. O dano causa a dimerização das bases pirimídicas adjacentes (nucleotídeos citosina e timina), uma causa frequente de mutações durante a replicação, enquanto o dano indireto ao DNA resulta principalmente do estresse oxidativo. O DNA danificado, se não for devidamente reparado, pode dar origem a mutações e alterações epigenéticas, levando à instabilidade genômica e, finalmente, à carcinogênese.

No estudo de Castella e colaboradores (2019) a senescência celular é o tema central da pesquisa. Para os autores, ela é benéfica na remodelação tecidual, desenvolvimento embrionário, cicatrização de feridas e supressão tumoral em indivíduos jovens. No entanto, em indivíduos idosos, promove declínios e doenças associadas ao envelhecimento, como aterosclerose, fibrose hepática, resistência à insulina, doenças de *Alzheimer* e Parkinson, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), inflamação crônica relacionada à idade e câncer. Embora seja difícil unificar os marcadores que sinalizem o envelhecimento das mesmas, os pesquisadores buscaram elucidar aqueles que fossem comuns entre as células envelhecidas.

Por meio da análise de sequenciamento de ácido ribonucleico (RNA - RNA-seq) após o desencadeamento da senescência em diferentes linhagens celulares, via

exaustão replicativa, exposição a indutores ou expressão de um oncogene, fora possível comparar todos os padrões de transcritos expressos, que revelaram 68 RNAs, onde 50 RNAs se mostraram aumentados e 18 RNAs diminuídos em todos os modelos de senescência, embora um mínimo de 5 RNAs tenha sido suficiente para identificar células senescentes bioinformaticamente. A maioria dos RNAs alterados durante a senescência eram transcritos codificadores de proteínas *PURPL* importante reguladora do gene TP-53. Ainda, vários genes transcritos neste estudo mostraram importante papel no desenvolvimento e indução da tumorigênese, como os genes de histona que diretamente estão relacionados com a saúde dos cromossomos e papel dos telômeros, já que as histonas são as principais proteínas responsáveis por organizar a dupla fita de DNA, e compactar a estrutura, impedindo a replicação genética (CASELLA et al., 2019).

Em conformidade, o estudo de Li et al., (2020) destaca o papel e importância dos telômeros, uma estrutura formada por proteína e DNA especializada que cobre as extremidades lineares dos cromossomos. Citando que em células somáticas humanas normais, quase nenhuma atividade da telomerase pode ser detectada.

Com a erosão gradual dos telômeros, as células somáticas eventualmente sofrem senescência replicativa, o que pode ser um mecanismo protetor pelo qual as células impedem a tumorigênese. Por outro lado, se após as células atingirem o “limite de *Hayflick*”, ocorrer a manutenção das mitoses devido o escape da senescência replicativa, provavelmente terá ocorrido a reativação da telomerase, que tem a capacidade de adicionar novo DNA aos telômeros localizados nas extremidades dos cromossomos. Desta forma no câncer, quase universalmente ocorre a reativação da telomerase e assim a senescência celular e as vias de sinalização inibitória induzidas por danos no DNA são ignoradas.

A POT1 é uma proteína de ligação única de DNA de fita simples (ssDNA), importante no capeamento dos telômeros (DENCHI; LANGE, 2007). Para o mesmo grupo de pesquisa, a “peça-chave” que liga a falta de senescência e a tumorigênese, levando ao envelhecimento prematuro, é a POT1. A inativação de POT1 sem a ação de TP-53 predispõe o início da malignidade (ROBLES- ESPINOZA et al., 2014; RAMSAY et al., 2014). Ainda, vale destacar a importância do microRNA 185 (miR-185), o qual está relacionado ao envelhecimento que tem como alvo a POT1 e fornece informações sobre o telômero e a rede reguladora da senescência nos níveis intracelular e extracelular.



O estresse oxidativo também contribui para a disfunção e encurtamento dos telômeros, conectando a disfunção relacionada à idade nas mitocôndrias aos danos nos telômeros no envelhecimento. As EROs derivadas da mitocôndria causam especificamente danos nos telômeros devido à suscetibilidade das repetições GGG teloméricas à oxidação. Assim, níveis aumentados de EROs resultantes do declínio associado à idade na mitofagia e acúmulo de mitocôndrias danificadas, também podem contribuir para o papel dos telômeros na ligação entre envelhecimento e câncer. Além disso, o acúmulo de danos ao DNA e a erosão concomitante dos telômeros durante o envelhecimento podem estar implicados no declínio observado nos níveis de NAD<sup>+</sup> com a idade, diminuindo a capacidade de uma célula de reparar danos ao DNA e realizar as funções críticas. Um declínio progressivo da função mitocondrial tem sido associado ao envelhecimento, concomitante ao aparecimento de diversas alterações morfológicas na estrutura e número de mitocôndrias (BARNES; FOUQUEREL; OPRESKO, 2019).

O estudo de El Mai et al., 2021 que menciona a importância do Fator de Ligação de Repetição Telomérica 2 (TRF2), sendo uma subunidade do complexo proteico, que se liga e protege os telômeros da ativação indesejada da resposta a danos no DNA. A expressão de TRF2 desempenha um papel fundamental no envelhecimento e no câncer, sendo diminuída durante a senescência celular e super expressa durante a oncogênese.

Em tese, o aumento do estresse oxidativo que ocorre com a diminuição da mitofagia podem predispor as células a entrar em crise dos telômeros após a perda do supressor tumoral. O estresse oxidativo causado por EROs ou outras fontes faz com que as células entrem em senescência como resposta à degradação dos telômeros. De forma mais direta, o acúmulo de mitocôndrias danificadas também pode induzir dano oxidativo ao DNA no genoma, o que pode levar ao aumento da tumorigênese.

Por fim, a inflamação crônica de baixo grau relacionada ao avanço da idade, conhecida pelo termo inflammaging, pode ser relacionada dentre outros fatores ao aumento do número células senescentes que secretam um conjunto complexo de citocinas pró-inflamatórias, conhecido como fenótipo secretor associado à senescência. Isto altera a composição da matriz extracelular, prejudica as funções das células estaminais, promove a transdiferenciação celular e pode espalhar o fenótipo

de senescência para as células circundantes, causando assim a inflamação crônica de baixo grau (Rossiello et al., 2022).

Evidências acumuladas indicam que o inflammaging pode estar associado a diminuição da autofagia e aumento dos níveis de EROs, uma vez que estes processos contribuem para o aumento dos níveis de DAMPs, os padrões moleculares associados a danos. Embora a maioria dos estudos sugira que o número total de diferentes populações de células imunes inatas não muda drasticamente durante o envelhecimento, muitas de suas funções, como a fagocitose, a apresentação de antígenos e a secreção de moléculas antiinflamatórias, diminuem. Em contraste, DAMPs passam a acumular-se durante o envelhecimento (Rossiello et al., 2022).

Dentre as DAMPs, voltamos a citar as EROs liberadas de mitocôndrias danificadas, nucleotídeos extracelulares como ATP, lipoproteína de baixa densidade oxidada, beta-amiloide entre outros. Alguns desses DAMPs desencadeiam a ativação de inflamassomas, que são plataformas citosólicas de sinalização de detecção de perigo que impulsionam tanto a maturação de mediadores pró-inflamatórios específicos, como a IL-1 $\beta$ , quanto a morte celular por via pró-inflamatória. A ativação desregulada do inflamassoma, por meio de funções alteradas das células imunes inatas e níveis elevados de DAMPs, contribui para o estabelecimento de inflamação crônica de baixo grau e o desenvolvimento de processos patológicos relacionados à idade como o câncer (Kapetanovic et al., 2015)

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os artigos aqui incluídos centram-se em alvos moleculares, especialmente aqueles de alta interferência como os agentes causadores de lesões celulares. Destaca-se a importância da modulação da expressão dos genes miR-185 e TRF2 como possíveis alvos na prevenção dos danos ao DNA e consequente desenvolvimento do câncer no processo de envelhecimento humano.

Em resumo, há uma conexão entre danos ao DNA, envelhecimento humano e câncer, com o envelhecimento sendo um fator de risco significativo para o desenvolvimento do câncer devido ao acúmulo gradual de danos ao DNA ao longo do tempo.

#### **CONFLITO DE INTERESSE:**

Não há conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

- BARNES, R. P.; FOUQUEREL, E.; OPRESKO, P. L., 2019. **The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis.** *Mech Ageing Dev*, 177:37-45. doi: 10.1016/j.mad.2018.03.013.
- BRASIL. Ministério da Saúde, 2022. **INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025.** Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025>. Acesso em 06 de Jan de 2023.
- CAI, Y. et al., 2022. **The landscape of aging.** *Sci China Life Sci*, 65(12):2354-2454. doi: 10.1007/s11427-022-2161-3.
- CASELLA, G. et al., 2019. **Transcriptome signature of cellular senescence.** *Nucleic Acids Res.*, 47(14): 7294–7305. doi: 10.1093/nar/gkz555.
- DA SILVA, W.J.M; FERRARI, C.K.B, 2011. **Mitochondrial metabolism, free radicals and aging.** *Rev. bras. geriatr. gerontol*, 14 (3). doi; 10.1590/S1809-98232011000300005 .
- DENCHI, E. L.; LANGE, T., 2007. **Protection of telomeres through independent control of ATM and ATR by TRF2 and POT1.** *Nature*, 448(7157): 1068-71. doi: 10.1038/nature06065.
- EL MAI, M. et al., 2021. **A Novel Screen for Expression Regulators of the Telomeric Protein TRF2 Identified Small Molecules That Impair TRF2 Dependent Immunosuppression and Tumor Growth.** *Cancers (Basel)*, 13(12):2998. doi: 10.3390/cancers13122998.
- HOLZSCHECK, N. et al., 2020. **Concomitant DNA methylation and transcriptome signatures define epidermal responses to acute solar UV radiation.** *Sci Rep*, 10 (1):12918. doi: 10.1038/s41598-020-69683-8.
- Kapetanovic R, Bokil NJ, Sweet MJ. 2015. **Innate immune perturbations, accumulating DAMPs and inflammasome dysregulation: A ticking time bomb in ageing.** *Ageing Res Rev.* 24(Pt A):40-53. doi: 10.1016/j.arr.2015.02.005.
- KIRKWOOD, T. B. L., 2005. **Understanding the odd science of aging.** *Cell*, 120 (4):437-47. doi: 10.1016/j.cell.2005.01.027.
- LI, T. et al., 2020. **MiR-185 targets POT1 to induce telomere dysfunction and cellular senescence.** *Aging (Albany NY)*, 12(14): 14791–14807. doi: 10.18632/aging.103541.
- LIU, Y.; GU, W., 2022. **The complexity of p53-mediated metabolic regulation in tumor suppression.** *Semin Cancer Biol*, 85:4-32. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.03.010.
- OU, H.; SCHUMACHER, B., 2018. **DNA damage responses and p53 in the aging process.** *Blood*, 131(5): 488–495. doi: 10.1182/blood-2017-07-746396.
- PATEL, J. et al., 2020. **DNA damage and mitochondria in cancer and aging.** *Carcinogenesis*, 41(12):1625-1634. doi: 10.1093/carcin/bgaa114.
- RAMSAY, A.J. et al., 2013. **POT1 mutations cause telomere dysfunction in chronic lymphocytic leukemia.** *Nat Genet*, 45(5): 526-30. doi: 10.1038/ng.2584.

RAYNAUD, F. et al., 2018. **Pan-cancer inference of intra-tumor heterogeneity reveals associations with different forms of genomic instability.** PLoS Genet, 14(9):e1007669. doi: 10.1371/journal.pgen.1007669

ROBLES- ESPINOZA, C.D. et al., 2014. **POT1 loss-of-function variants predispose to familial melanoma.** Nat Genet, 46(5): 478-481. doi: 10.1038/ng.2947.

ROSSIELLO F, et al., 2022. **Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases.** Nat Cell Biol. 24(2):135-147. doi: 10.1038/s41556-022-00842-x.

TUBBS, A.; NUSSENZWEIG, A., 2017. **Endogenous DNA Damage as a Source of Genomic Instability in Cancer.** Cell, 168 (4):644-656. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.002.

WILLIAMS, A.B.; SCHUMACHER, B., 2016. **P53 in the DNA-Damage-Repair Process.** Cold Spring Harb Perspect Med, 6(5): a026070. doi: 10.1101/cshperspect.a026070.