

## DISCIPLINA OFERECIDA

---

### I – IDENTIFICAÇÃO

#### **Aspectos Específicos da Pesquisa em Envelhecimento**

**Nível:** Mestrado e Doutorado

**Optativa:** Sim

**Área de Concentração:** Ciências Médicas

**Carga Horária:** 45 horas

**Créditos:** 03 créditos

**Dias da semana e horários das aulas:** Terças e quintas-feiras, das 08h às 12h.

**Local das aulas:** Av. Albert Einstein, 627 – Salas do CESAS – Morumbi

Aulas presenciais

---

### II – EMENTA

Os avanços significativos da Medicina e Higiene no último século fizeram com que a expectativa de vida máxima da população humana aumentasse significativamente. A idade é um dos mais importantes fatores de risco para muitas doenças, como câncer e neurodegenerações, e, portanto, o envelhecimento da população associado ao manejo de doenças associadas à idade representa problema importante de saúde, acarretando significativo aumento no gasto público e privado. Envelhecimento é processo multifatorial, envolvendo mudanças fenotípicas, celulares e moleculares, que resultam em maior risco de morte e maior incidência de doenças relacionadas ao envelhecimento. Os mecanismos moleculares que determinam a longevidade dos seres vivos, e consequentemente determinam sua taxa de envelhecimento são complexamente regulados. Várias teorias têm sido propostas para explicar o envelhecimento de organismos multicelulares, como a teoria dos radicais livres (“free radical theory of aging”) e sua derivada que implica a mitocôndria como o principal determinante de longevidade (“mitochondrial theory of aging”); a teoria do encurtamento dos telômeros como indutor de senescência celular; a teoria do “wear and tear” e outras. Enquanto nenhuma dessas teorias explica isoladamente o processo de envelhecimento, resultados experimentais recentes indicam que alterações genômicas e metabólicas estão no centro deste processo e que estas várias teorias se complementam para explicar as alterações funcionais observadas. Ainda, métodos diagnósticos e de detecção precoce de proteínas e de mediadores de sinalização do envelhecimento, além de exames complementares que possam diagnosticar alterações estruturais e funcionais apresentam-se como perspectivas interessantes para explicar nos trazer a possibilidade de um envelhecimento com qualidade e longevidade do ciclo de vida do indivíduo.

---

### III – OBJETIVOS DA DISCIPLINA

O objetivo desta disciplina é fazer com que o aluno incorpore conhecimento sobre mecanismos do envelhecimento, desde as suas bases genéticas até as vias moleculares que inter-relacionam genômica e proteômica, e sobre os modelos experimentais utilizados para o seu estudo, de forma a poder produzir conhecimento neste campo. Para tanto, serão abordadas as diferentes teorias de envelhecimento, com ênfase nas vias moleculares envolvidas na via de sinalização de mTOR, no eixo insulina/IGF-1, no desequilíbrio redox, na via de sinalização de AMPquinase, e em outros mecanismos que regulam a transcrição de genes vinculados ao envelhecimento e à longevidade. Como o envelhecimento facilita o desenvolvimento de doenças

degenerativas em múltiplos órgãos e sistemas, incluindo doença arterial coronária, insuficiência vascular periférica, calcificação vascular e valvar, desregulação da autoimunidade e desbalanço pró-inflamatório, favorecendo o desenvolvimento de diabetes mellitus, obesidade, glomeruloesclerose/glomerulonefrites, osteoporose, osteoartrose e de doenças musculoesqueléticas, abordaremos conceitos fundamentais da fisiopatologia dessas doenças do ponto de vista das relações com os mecanismos moleculares citados acima. Ainda, fornece ao aluno base fisiopatológica e um leque de possibilidades metodológicas para estudar aspectos importantes do envelhecimento através de modelos experimentais, armas diagnósticas e de detecção do processo de envelhecimento de órgãos, sistemas e do indivíduo.

---

## **IV - CONTEÚDO PROGRAMÁTICO**

**Aula 1** - Introdução ao curso, explanação sobre o plano de aula.

Envelhecimento e câncer: aspectos moleculares

Envelhecimento do sistema cardiovascular

**Aula 2** – Envelhecimento e câncer: aspectos moleculares

Cognição e Envelhecimento

Bem-estar e envelhecimento

**Aula 3** – Vias de morte celular, seus mecanismos e sua importância para os processos de envelhecimento

**Aula 4 - Teorias de envelhecimento**

Discussão artigo:

-Viña, J. et al.. The free radical theory of aging revisited: the cell signaling disruption theory of aging. *Antiox. Redox Signal.*, 19(8): 779-787, 2013.

-Fukada, S., Ma, Y. & Uezumi, A.. Adult stem cell and mesenchymal progenitor theories of aging. *Front. Cell. Dev. Biol.*, vol. 2, article 10, 2014.

**- Stress redox, mitocôndrias e envelhecimento.**

Discussão artigo:

-Bratic, A. & Larsson, N-G. The role of mitochondria in aging. *J. Clin. Invest.*, 123(3): 951-957, 2013.

- Ross, J., Coppotelli, G., Hoffer, B.J. & Olson, L.. Maternally transmitted mitochondrial DNA mutations can reduce lifespan. *Sci. Rep.*, 4: 6569, 2014.

**Aula 5 - Lesões em DNA, reparo e envelhecimento.**

Discussão artigo:

-Hoeijmakers J.H.. DNA damage, aging and cancer. *N. Engl. J. Med.*; 361(15):1475-85, 2009.

-Menck C.F., Munford V. DNA repair diseases: What do they tell us about cancer and aging? *Genet Mol Biol.*, 37(1 Suppl): 220-33, 2014.

**- Modelos murinos e humanos para o estudo molecular do envelhecimento**

Discussão artigo:

- Bohr, V.A. Rising from the RecQ-age: the role of human RecQ helicases in genome maintenance. *Trends Biochem. Sci.*, 33(12): 609-20, 2008.
- Gurkar A.U., Niedernhofer L.J.. Comparison of mice with accelerated aging caused by distinct mechanisms. *Exp Gerontol.*, pii: S0531-5565(15)00049-2, 2015. [Epub ahead of print]

**Aula 6** - Declínio Cognitivo Leve e Doença de Alzheimer

Doença de Parkinson e outros parkinsonismos

**Aula 7** – Câncer e envelhecimento

**Aula 8** – Regeneração tecidual em doenças crônico-degenerativas

**Aula 9** – Estresse oxidativo e Envelhecimento

Calcificação cardiovascular e envelhecimento

**Aula 10** – Avaliação

---

**V – ESTRATÉGIAS DE ENSINO**

- Aulas expositivas dialogadas.
- Leitura e discussão de artigos científicos.
- Discussões interativas com os docentes sobre metodologias para estudo e detecção do envelhecimento.

---

**VI – FORMA DE AVALIAÇÃO**

A média final será composta por:

- conceito dado na apresentação dos seminários de discussão de artigos científicos e participação das atividades em sala de aula: 50% da nota
- prova final com questões de múltipla escolha/dissertativa: 50% da nota

---

**VII – BIBLIOGRAFIA**

1. The genetics of ageing. Kenyon, CJ. *Nature* 2010:Vol. 46, pg 504-13.

2. Guarante, L.; Partridge, L & Wallace, D.C. (Eds.). *Molecular Biology of Aging*. Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, NY, USA. 2008.
3. Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med.*; 361(15):1475.
4. Bratic A, Larsson NG. The role of mitochondria in aging. *J Clin Invest.*; 123(3):951-957, 2013.
5. Liochev SI. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging. *Free Radic Biol Med.* 2013, e-pub ahead of printing.
6. Guarente L. Sirtuins, aging, and metabolism. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.*; 76:81- 90, 2011.
7. Calcific Aortic Valve Stenosis: Methods, Models, and Mechanisms. Miller JD; Weiss RM; Heistad DD. *Circ. Res.* 2011;108;1392-1412.
8. The Regulation of Valvular and Vascular Sclerosis by Osteogenic Morphogens. Boström KI, Rajamannan NM, Towler DA. *Circulation Research* 2011, 109:564-577.
9. ST. HILAIRE, CYNTHIA ; Liberman, Marcel ; MILLER, JORDAN D. . Bidirectional Translation in Cardiovascular Calcification. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 36, p. e19-e24, 2016.
10. Liberman, Marcel; Johnson, Rebecca C. ; Handy, Diane E. ; Loscalzo, Joseph ; Leopold, Jane A. . Bone morphogenetic protein-2 activates NADPH oxidase to increase endoplasmic reticulum stress and human coronary artery smooth muscle cell calcification. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 413, p. 436-441, 2011.
11. LIBERMAN, Marcel; BASSI, Estêvão ; MARTINATTI, M. K. ; LÁRIO, Fábio de Cerqueira ; WOSNIAK JR, João ; POMERANTZEFF, Pablo Maria Alberto ; LAURINDO, Francisco R M . Oxidant Generation Predominates Around Calcifying Foci and Enhances Progression of Aortic Valve Calcification. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 28, p. 463-470, 2008.