

Telomerase e Comprimento Telomérico na Leucemia Mieloide Aguda

Maria Clara Regina da Silva^{1*}, Marília Carneiro Pessôa Silva², Ana Letícia Silva Lima³, Maria Clara Gonçalves de Queiroz Brito⁴, Melayne Rocha Aciole⁵

¹Graduanda em Biomedicina, Centro Universitário Brasileiro, Brasil. (*Autor correspondente: mariclarasilvaa@gmail.com)

²Graduanda em Biomedicina, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

³Graduanda em Biomedicina, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

⁴Doutora em Biologia Animal, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil.

⁵Mestra em Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil.

Histórico do Artigo: Submetido em: 01/03/2026 – Revisado em: 02/05/2026 – Aceito em: 23/05/2026

RESUMO

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) consiste em uma neoplasia hematológica caracterizada pela expansão clonal de blastos mielóides decorrente de alterações genéticas e epigenéticas que desregulam a hematopoiese. A integridade telomérica desempenha papel essencial na estabilidade cromossômica, de modo que sua perda acentuada favorece a instabilidade genômica, enquanto a reativação mutante da enzima telomerase colabora com a imortalização e a resistência à apoptose. Desta forma, o objetivo deste estudo foi analisar, através de uma revisão integrativa da literatura, o papel da telomerase e do comprimento telomérico na LMA. A busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Biblioteca Virtual em Saúde, considerando artigos publicados entre 2020 e 2025. Quatorze artigos foram selecionados com base nos critérios de inclusão e exclusão. As evidências apontam a superexpressão do gene hTERT e aumento sérico de TERT em pacientes com LMA, modulados por vias regulatórias, como SKP2-CDKN1B-E2F1/Rb, e pela fusão RUNX1-ETO. Além disso, alterações no RNA telomérico TERRA foram associadas à desregulação transcricional e a desfechos clínicos mais severos. Observou-se ainda que tanto telômeros criticamente curtos quanto telômeros anormalmente longos podem favorecer a progressão leucêmica. Por fim, estratégias terapêuticas direcionadas à manutenção telomérica demonstraram potencial antitumoral. Sendo assim, pode-se concluir que a caracterização do estado telomérico e da atividade da telomerase configura-se como ferramenta promissora para o diagnóstico, prognóstico e direcionamento terapêutico na LMA.

Palavras-Chaves: Instabilidade genômica, Telômero, Biomarcadores, Neoplasia hematológica, Prognóstico.

Telomerase and Telomere Length in Acute Myeloid Leukemia

ABSTRACT

Acute myeloid leukemia (AML) is a hematologic malignancy characterized by the clonal expansion of myeloid blasts resulting from genetic and epigenetic alterations that disrupt hematopoiesis. Telomere integrity plays a crucial role in chromosomal stability; its critical loss promotes genomic instability, while mutant telomerase reactivation contributes to cellular immortalization and apoptotic resistance. This study aimed to analyze, through an integrative literature review, the role of telomerase and telomere length in AML. The search was conducted in PubMed, ScienceDirect, and the Virtual Health Library, including articles published between 2020 and 2025. Fourteen studies were selected according to predefined inclusion and exclusion criteria. The evidence indicates hTERT overexpression and increased serum TERT levels in AML patients, modulated by regulatory pathways such as SKP2-CDKN1B-E2F1/Rb and the RUNX1-ETO fusion. Alterations in the telomeric RNA TERRA were associated with transcriptional dysregulation and poorer clinical outcomes. Additionally, both critically short and abnormally long telomeres were observed to contribute to leukemic progression, reflecting telomere homeostasis imbalance. Finally, therapeutic strategies targeting telomere maintenance demonstrated antitumor potential. Thus, the characterization of telomere status and telomerase activity emerges as a promising tool for diagnosis, prognosis, and therapeutic guidance in AML.

Keywords: Genomic instability, Telomere, Biomarkers, Hematologic neoplasm, Prognosis.

Da Silva, M. C. R., Silva, M. C. P., Lima, A. L. S., Queiroz-Brito, M. C. G., & Aciole, M. R. Telomerase e comprimento telomérico na leucemia mieloide aguda. Revista Universitária Brasileira, 4(3);53-65



Direitos do Autor. A Revista Universitária Brasileira utiliza a licença *Creative Commons* (CC BY 4.0)

1. Introdução

A telomerase e o comprimento telomérico desempenham um papel fundamental na estabilidade genômica e na progressão de diversas doenças, incluindo as leucemias¹. Os telômeros, estruturas compostas por nucleoproteínas e localizados nas extremidades dos cromossomos eucarióticos, sofrem um processo natural de encurtamento a cada ciclo celular, levando à senescência ou apoptose². Para a manutenção da fita de DNA, a enzima telomerase exerce suas funções de maneira progressiva e eficaz durante os ciclos replicativos, trabalhando para que os telômeros permaneçam conservados. Entretanto, a ativação anormal desta enzima pode contribuir para a imortalização celular e progressão tumoral^{2,3}.

Neste contexto, as leucemias representam neoplasias hematológicas caracterizadas pelo crescimento descontrolado de células imaturas na medula óssea⁴. De acordo com a célula de origem acometida, a leucemia pode ser classificada como mieloide, que origina hemácias, monócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos e plaquetas, ou linfocítica, que origina linfócitos⁵. Além disso, podem ser definidas como agudas ou crônicas, a depender da linhagem e do grau de maturação celular. Desta forma, são classificadas em quatro tipos: Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) e Leucemia Mieloide Aguda (LMA), caracterizadas pela proliferação descontrolada de blastos na medula óssea, Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) e Leucemia Mieloide Crônica (LMC), que apresentam progressão mais lenta e acúmulo de células diferenciadas funcionalmente comprometidas⁴.

A LMA é resultado de um acúmulo de mutações que afetam a diferenciação celular e a funcionalidade hematopoética^{4,5}. Por esse motivo, as células saudáveis são eliminadas e substituídas por células malignas. Em síntese, a LMA apresenta como perfil patológico o crescimento desordenado dos mieloblastos. Diante disso, as anormalidades nos cromossomos e nos genes são os principais fatores para o surgimento desta patologia⁶.

A relação entre o encurtamento telomérico e a atividade da telomerase nessa neoplasia tem sido amplamente investigada, pois a manutenção da integridade telomérica está diretamente ligada à sobrevivência das células tumorais e à resistência terapêutica^{2,3}. Para a ativação da manutenção, é utilizado um RNA integral (hTERC ou TERC) como molde e uma transcriptase reversa (hTERT) para a realização de uma síntese eficaz dos telômeros, mantendo a preservação da integridade do genoma durante as replicações⁷. A hTERT raramente é expressa em células saudáveis, sendo encontrada principalmente em células embrionárias, germinativas e células-tronco. Contudo, quando atua como parte da holoenzima, a transcriptase reversa pode regular o alongamento do telômero, contribuindo para imortalização celular e progressão tumoral^{5,7}.

Além disso, a pesquisa sobre telomerase e telômeros na LMA permite explorar biomarcadores prognósticos e preditivos para a progressão da doença e eficácia terapêutica. O comprimento telomérico (TL) e a avaliação da expressão da telomerase podem auxiliar na estratificação de pacientes, possibilitando um acompanhamento mais preciso e intervenções terapêuticas personalizadas².

Dessa forma, o objetivo desta pesquisa consiste em mapear estudos científicos sobre o papel da telomerase e do comprimento telomérico na Leucemia Mieloide Aguda (LMA) através de uma revisão integrativa de literatura. Assim, espera-se contribuir para o entendimento do papel dos telômeros na leucemia mieloide aguda, visando também à formação de novos meios de diagnóstico e intervenções terapêuticas.

2. Material e Métodos

O presente estudo representa uma revisão integrativa da literatura, com abordagem descritiva e retrospectiva. Para coleta dos dados, foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed (*US National Library of Medicine National Institute of Health*), *ScienceDirect* e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), considerando trabalhos publicados nos últimos cinco anos, entre 2020 e 2025. Foram utilizados os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS/MeSH): “*Telomerase*”, “*Telomere length*”, “*Leukemia*”, “*Acute Myeloid Leukemia*”, combinados com os operadores booleanos AND e OR, conforme a estratégia de busca.

Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos disponíveis na íntegra, com acesso gratuito nos idiomas português e inglês, que estivessem alinhados aos objetivos específicos da pesquisa e publicados no

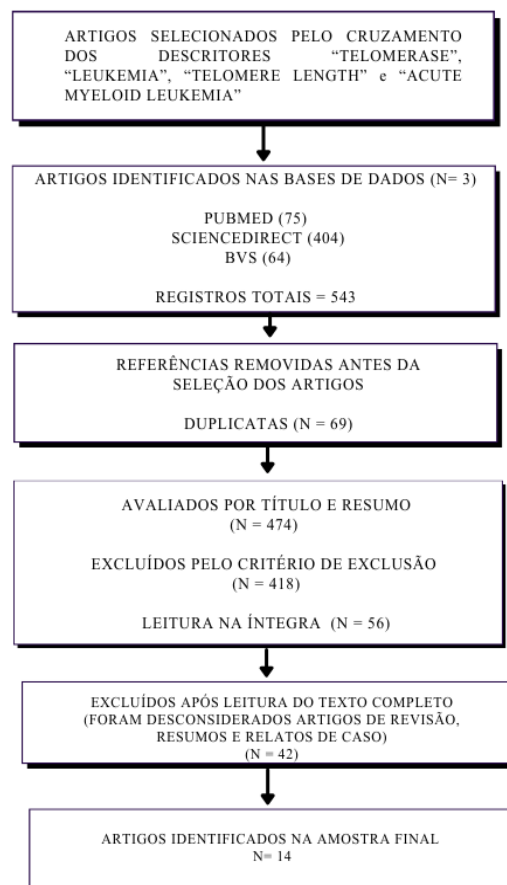
intervalo de tempo estipulado. Foram excluídos artigos duplicados nas bases de dados e produções que não apresentassem relação direta com a temática. Os artigos selecionados foram analisados quanto à relevância, aos objetivos, à metodologia e aos principais resultados. Após a análise e interpretação dos dados, procedeu-se à construção da síntese narrativa dos resultados obtidos, de modo a favorecer a compreensão integrada do impacto da atividade da telomerase e do comprimento telomérico na leucemia mieloide aguda.

3. Resultados e Discussão

Um total de 42 artigos foi analisado após uma busca abrangente nas bases de dados acadêmicas. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 14 artigos para análise aprofundada (Figura 1). Estes artigos foram descritos no Quadro 1.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos incluídos nesta revisão.

Figure 1 - Flowchart of article selection for this review.



Fonte: Elaborado pelo autor (2026).
Source: Author's own (2026).

Quadro 1 - Detalhamento dos artigos selecionados para o estudo.
Table 1- Detailing of the articles selected for the study.

TÍTULO DO ARTIGO	AUTOR/ANO	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÕES
Telomerase Gene Expression in Relation to Serum Protein and Hematological Parameters in Acute Myeloid Leukemia Patients ⁸	Alnaqashli, Jasim, 2024.	Investigar os níveis de expressão do gene hTERT, concentrações séricas de proteínas e parâmetros hematológicos em pacientes com LMA recém-diagnosticada, comparando esses achados com pacientes com LMA em remissão e controles saudáveis.	Pacientes com LMA apresentaram maior expressão de hTERT e níveis séricos de TERT, além de alterações hematológicas típicas. Os achados reforçam o potencial da telomerase como biomarcador diagnóstico e terapêutico, embora o estudo seja limitado pelo pequeno número de amostras.	A expressão gênica e sérica de hTERT pode ser biomarcador útil no diagnóstico e monitoramento da LMA, além de apontar a hTERT como potencial terapêutico.
Genetically predicted telomere length and the risk of 11 hematological diseases: a Mendelian randomization study ⁹	Wang et al. 2024	Avaliar se alterações geneticamente previstas no comprimento dos telômeros têm impacto causal no risco de desenvolver 11 doenças hematológicas.	A análise mostrou associação causal significativa entre TL maior geneticamente previsto e risco aumentado de LLA, LMA, LLC, linfoma de mantle (MANTLE) e linfoma de Hodgkin.	Comprimento telomérico mais longo associa-se a maior risco de certas doenças hematológicas (incluindo LMA), sugerindo predisposição à oncogênese hematológica.
Predicted leukocyte telomere length and risk of myeloid neoplasms ¹⁰	Sullivan et al. 2023	Avaliar a associação entre o comprimento telomérico predito geneticamente em leucócitos e o risco de neoplasias mieloides.	O estudo relata que o comprimento telomérico predito geneticamente está associado ao risco de desenvolver neoplasias mieloides; indica que indivíduos com TL “mais longo” podem ter risco aumentado dessas neoplasias.	O comprimento telomérico longo está associado ao risco de desenvolver neoplasias mieloides.
Determining telomere content and genomics of myeloid neoplasia	Guarnera et al. 2025	Investigar o conteúdo telomérico (TC) e as alterações genéticas associadas em diferentes neoplasias	Redução significativa do conteúdo telomérico em neoplasias mieloides,	A LMA possui o menor conteúdo telomérico dentre as neoplasias mieloides,

<p>by whole-genome sequencing¹¹</p>		<p>mieloides, incluindo LMA, para compreender como o encurtamento telomérico se relaciona à biologia e patogênese dessas doenças.</p>	<p>especialmente em LMA. O TC não correlacionou com idade, mas variou conforme as mutações genéticas e o subtipo da doença.</p>	<p>reforçando que o encurtamento telomérico favorece a agressividade e pode auxiliar na estratificação molecular.</p>
<p>Natural killer cells in combination with the inhibition of telomerase induced apoptosis in Acute Myeloid Leukemia cells¹²</p>	<p>Rafat, et al. 2025</p>	<p>O estudo investigou o impacto do BIBR1532, um inibidor da hTERT, na melhoria da citotoxicidade das células NK contra as células de LMA.</p>	<p>A combinação de BIBR1532 e células NK aumentou a apoptose e reduziu a proliferação das células leucêmicas, ativando genes pró-apoptóticos e a via mitocondrial de morte celular.</p>	<p>A associação entre inibição da telomerase e células NK potencializa a morte das células de LMA por mecanismos apoptóticos, sugerindo uma estratégia terapêutica promissora para o tratamento da leucemia mieloide aguda.</p>
<p>Azvadine exhibits potent differentiation-inducing effect by targeting the TERT/p21 axis in acute myeloid leukemia¹³</p>	<p>Kwon et al., 2025</p>	<p>Avaliar se Azvadine pode induzir diferenciação em células de LMA através da inibição de TERT/p21.</p>	<p>Azvadine induziu diferenciação das células de LMA, provocou o encurtamento dos telômeros via inibição de TERT e ativou o aumento da expressão de p21, causando apoptose e diminuição da carga tumoral em camundongos.</p>	<p>Azvadine se apresenta como candidata terapêutica promissora para LMA, atuando via eixo TERT/p21, promovendo diferenciação, encurtamento telomérico e redução da carga leucêmica.</p>
<p>Genomic landscape of TP53-mutated myeloid malignancies¹⁴</p>	<p>Abel et al., 2023</p>	<p>Avaliar como o TC difere em neoplasias mieloides mutadas em TP53 em comparação com outros subtipos.</p>	<p>Encontrou que neoplasias mieloides mutadas em TP53 apresentaram TC mais alto comparadas a outros subtipos, sugerindo manutenção telomérica alterada nesses casos.</p>	<p>Foi evidenciado que a manutenção dos telômeros é alterada em malignidades mieloides com mutação TP53. Essas vias podem representar novos</p>

				alvos potenciais para intervenção terapêutica.
Genetic analysis from multiple cohorts implies causality between 2200 druggable genes, telomere length, and leukemia ¹⁵	Yun et al., 2024	Investigar a causalidade entre alguns genes e o comprimento telomérico e o risco de leucemia.	O estudo identificou que o TL mais longo geneticamente previsto está associado a risco maior de leucemia linfóide e identificou genes “druggable” causais para leucemia. Para mieloide identificou genes LY75, ADA, ABCA2.	Foram identificados genes “druggable” associados à ao comprimento telomérico e à leucemia, sugerindo novos alvos terapêuticos e reforçando a importância da manutenção telomérica no risco leucêmico.
A telomere-related gene risk model for predicting prognosis and treatment response in acute myeloid leukemia ¹⁶	Shi et al., 2024	Construir e validar um modelo baseado em genes relacionados a telômeros para prever desfechos de pacientes com LMA (sobrevida, prognóstico).	O modelo baseado em genes relacionados a telômeros mostra bom desempenho prognóstico para estratificação de pacientes com LMA; pacientes com escore de risco elevado tiveram pior sobrevivida.	O modelo de risco baseado em genes de telômero é uma ferramenta promissora para prever desfechos em LMA, podendo complementar os sistemas prognósticos já existentes.
A RUNX1/ETO-SKP2-CDKN1B axis regulates expression of telomerase in t (8;21) acute myeloid leukemia ¹⁷	Moses et al., 2023	Investigar o valor prognóstico e clínico da expressão do gene hTERT na leucemia mieloide aguda e sua associação com mutações genéticas e parâmetros clínicos.	A expressão de hTERT foi significativamente aumentada em pacientes com LMA e associada a pior prognóstico e menor sobrevivida. Houve correlação entre hTERT elevado e mutações desfavoráveis.	hTERT é um preditor independente de mau prognóstico na LMA, podendo ser um alvo molecular e marcador para estratificação de risco.

<p>SKP2 regulates TERT independently of RUNX1/ETO in AML subtypes lacking the t(8,21) translocation via CDKN1B and RB phosphorylation states¹⁸</p>	<p>Azlan et al., 2025</p>	<p>Investigar o papel da proteína SKP2 na modulação da TERT em LMA não t(8;21).</p>	<p>A supressão de SKP2 reduziu a expressão de TERT e aumentou CDKN1B em LMA, sem envolvimento de MYC, indicando regulação independente.</p>	<p>Os resultados deste estudo mostram que SKP2 regula os níveis de TERT independentemente de RUNX1/ETO em subtipos de LMA sem a translocação t(8;21), diretamente via CDKN1B e estados de fosforilação de RB.</p>
<p>Telomeric repeat-containing RNA is dysregulated in acute myeloid leukemia¹⁹</p>	<p>Catto et al., 2023</p>	<p>Avaliar a expressão de TERRA em células hematopoéticas humanas, incluindo pacientes com LMA, e investigar sua relação com manutenção telomérica, R-loops, telomerase e quimiossensibilidade.</p>	<p>TERRA estava reprimido em células normais, LLA e DBTs, mas superexpresso em parte das de LMA, associando-se a maior formação de R-loops, baixa expressão de TERT e RNase H2, sem relação com o comprimento telomérico.</p>	<p>TERRA é reprimido em leucócitos primários humanos, mas superexpresso em parte das LMA, associando-se à baixa expressão de TERT e RNase H2.</p>
<p>The Effect of Telomerase Inhibition on NK Cell Activity in Acute Myeloid Leukemia²⁰</p>	<p>Dizaji Asl et al., 2023</p>	<p>Investigar o efeito da inibição da telomerase na atividade de células NK em pacientes com LMA.</p>	<p>A inibição da telomerase por BIBR1532 reduziu a expressão de TERT e aumentou a atividade citotóxica das células NK contra células leucêmicas, indicando que o bloqueio da telomerase pode restaurar respostas imunes comprometidas na LMA.</p>	<p>Os resultados revelaram que os medicamentos inibidores da telomerase suprimem a progressão das células cancerígenas em um processo independente das células NK.</p>

AZD-7648 a DNA-PK inhibitor induz DNA Damage, apoptosis, and Cell Cycle Arrest in Chronic and Acute Myeloid Leukemia Cells ²¹	Lapa et al., 2025	Avaliar o efeito do inibidor AZD-7648 (inibidor de DNA-PK) sobre danos ao DNA, apoptose, manutenção telomérica e ciclo celular em linhagens de leucemia mieloide aguda (LMA) e leucemia mieloide crônica (LMC).	O tratamento com AZD-7648 induziu dano ao DNA, apoptose, parada do ciclo celular em G0/G1, e redução na manutenção telomérica nas células LMA.	O DNA-PK mantém a integridade telomérica; sua inibição por AZD-7648 causa dano ao DNA e induz apoptose em células de LMA, indicando potencial terapêutico.
--	-------------------	---	--	--

Fonte: Elaborado pelo autor (2026).
Source: Author's own (2026).

1.1. Expressão da telomerase e genes teloméricos

A manutenção dos telômeros representa um processo fundamental para a estabilidade genômica e capacidade proliferativa das células hematopoéticas normais. Na leucemia mieloide aguda (LMA), a desregulação desta via tem sido associada à imortalização celular, resistência à apoptose e aumento da capacidade replicativa das células leucêmicas. O principal componente envolvido nesse mecanismo é a enzima telomerase, que adiciona repetições de DNA telomérico às extremidades cromossômicas, impedindo o encurtamento progressivo que ocorre durante sucessivas divisões celulares, principalmente em células-tronco⁷.

A telomerase é composta por duas subunidades principais: uma molécula de RNA (hTR ou TERC), que atua como molde para a síntese de novas repetições, e a subunidade catalítica TERT (*Telomerase Reverse Transcriptase*), responsável pela atividade enzimática (figura 2). O gene hTERT (*Human Telomerase Reverse Transcriptase*), codificante da proteína, é o principal determinante da atividade telomérica, apresentando elevado controle da sua expressão em células somáticas normais⁷. Contudo, em células neoplásicas, ocorre este gene é reativado em sua forma mutante, garantindo a manutenção dos telômeros e promovendo a evasão do limite replicativo celular^{2,7}.

Alnaqashli e Jasim (2024)⁸ demonstraram, através de um estudo experimental, a superexpressão da proteína sérica TERT e do gene hTERT em amostras de pacientes com LMA, quando comparadas a indivíduos saudáveis, reforçando sua implicação na transformação neoplásica. Entretanto, os autores também evidenciam que a intensidade dessa expressão varia entre subtipos moleculares da doença, indicando que a regulação da hTERT ocorre de maneira dependente de contextos genéticos e epigenéticos específicos. Essa variabilidade aponta para um controle multifatorial da telomerase na LMA, no qual alterações em promotores gênicos, metilação de regiões subteloméricas e interações com fatores transcricionais influenciam diretamente sua atividade.

Achados complementares indicam que essa ativação pode ser potencializada por mecanismos pós-transcricionais e proteicos. Azlan et al. (2025)¹⁸ evidenciaram que a proteína SKP2 atua como modulador positivo da expressão de TERT, promovendo sua transcrição e estabilização proteica, contribuindo para a manutenção da capacidade proliferativa das células leucêmicas. Além disso, o estudo desenvolvido por Yun et al. (2024)¹⁵ demonstrou, através de análises genéticas integradas, que a expressão de diversos genes pode influenciar o risco de leucemia ao modular o comprimento dos telômeros, destacando a via da telomerase como base central. Da mesma forma, Moses et al. (2023)¹⁷ demonstraram que a oncoproteína de fusão RUNX1/ETO, característica de subtipos de LMA com translocação t(8;21), exerce controle direto sobre o locus de hTERT, além de interferir no eixo SKP2-CDKN1B-E2F1/Rb, favorecendo a entrada contínua no ciclo celular. Assim, estes dados evidenciam que a autorrenovação das células leucêmicas não ocorre apenas devido a alterações

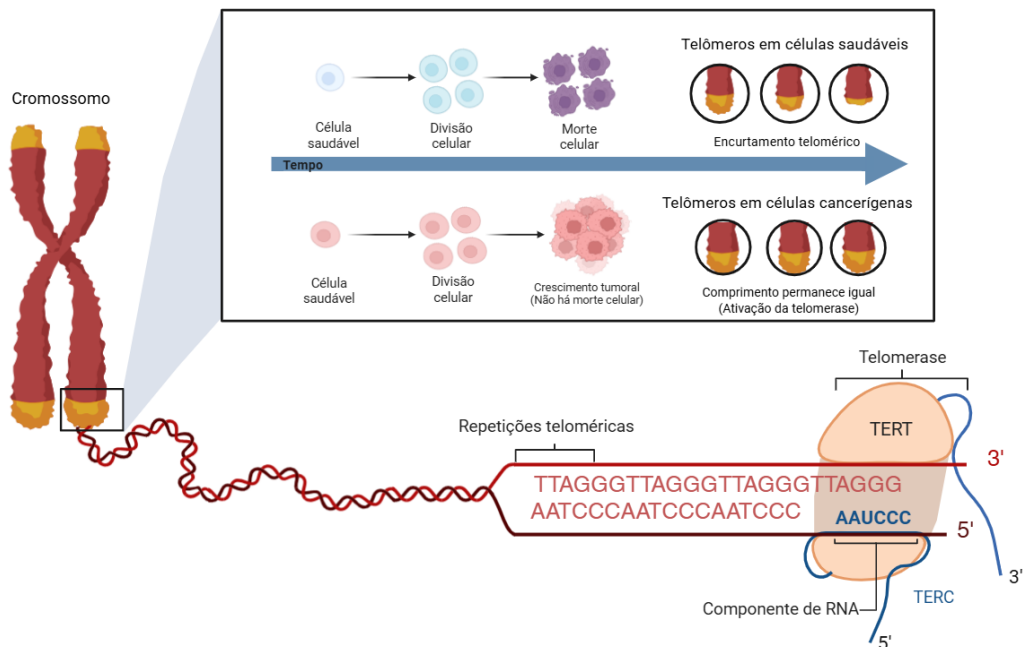
intrínsecas ao gene hTERT, mas também de redes regulatórias diferidas de eventos específicos, que também impedem a senescência replicativa.

De forma semelhante, Catto et al. (2023)¹⁹ identificaram uma correlação entre a desregulação de TERRA (RNA contendo repetições teloméricas) e o desequilíbrio transcricional dos genes teloméricos em LMA. A redução da expressão de TERRA foi associada à perda parcial do controle negativo sobre a atividade da telomerase, sugerindo que esse RNA não codificante apresenta um papel regulador na homeostase telomérica. Essa alteração contribui para a manutenção de telômeros curtos, mas funcionalmente estáveis, o que confere vantagem proliferativa e resistência à replicação de células leucêmicas.

Evidencia-se, portanto, o papel central exercido pela enzima telomerase na fisiopatologia da LMA, contribuindo não apenas mantendo a integridade telomérica, mas enquanto componente ativo de vias oncogênicas que asseguram a expansão da população leucêmica. A compreensão desses mecanismos reforça a importância da telomerase como alvo de investigação e potencial intervenção terapêutica dada sua contribuição direta para a imortalização e agressividade tumoral.

Figura 2 - Estrutura dos telômeros e função da telomerase no comprimento telomérico em células normais e neoplásicas.

Figure 2- Telomere structure and the role of telomerase in telomere length maintenance in healthy and neoplastic cells.



Fonte: Elaborado pelo autor (2026).
Source: Author's own (2026).

3.2. Relação do comprimento telomérico e progressão da Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

A LMA é um tipo de neoplasia que possui rápida progressão, bem como expansão clonal de células mieloides imaturas, sendo caracterizada pela multiplicação de precursores mieloides indiferenciados que são nomeados blastos²². Essa proliferação tem como causa principal o acúmulo de diversas anormalidades genéticas e citogenéticas, em que essa patologia possui altos níveis de heterogeneidade que requerem

caracterização citogenética e molecular específica²³. Por isso, a LMA apresenta correlação com o comprimento telomérico, haja vista que este é um cofator para seu desenvolvimento e progressão.

O termo ‘telômeros’ possui origem grega e significa “partes das extremidades”. Estas estruturas compõem as porções finais dos cromossomos, sendo compostas por inúmeras repetições de DNA não codificante¹. Em ciclos celulares normais, os telômeros encurtam-se de forma natural e gradativa, entretanto no caso da LMA há alteração no comprimento do telômeros nas células neoplásicas². Guarnera et al. (2025)¹¹ evidenciaram que o sequenciamento de genoma completo permite avaliar o conteúdo telomérico (TC) em neoplasias mieloides, indicando que os cromossomos de pacientes com LMA apresentam telômeros reduzidos. No entanto, casos com mutações em TP53 ou cariótipos complexos exibem TC mais preservado, possivelmente devido à manutenção telomérica dependente da telomerase. Desse modo, os telômeros encurtados de maneira excessiva estão associados à instabilidade genética, o que os classifica como fatores de predisposição para malignidades hematológicas.

Apesar de existir um padrão de oncogênese, a maioria dos cânceres prevê a presença da superexpressão da telomerase bem como o alongamento dos telômeros. Isto ressalta o que Wang et al. (2024)⁹ descrevem sobre como o alongamento telomérico é um fator que está ligado ao desenvolvimento da carcinogênese. Além disso, Sullivan et al. (2023)¹⁰ apontaram que uma predisposição genética para telômeros leucocitários mais longos pode elevar o risco de LMA, reafirmando que os telômeros mais longos conferem maior capacidade proliferativa às células hematopoéticas, aumentando, consequentemente, a probabilidade de aquisição de mutações somáticas que favorecem a leucemogênese.

Desse modo, a LMA apresenta relação direta com alterações no comprimento dos telômeros, que influenciam sua progressão. Nesse contexto, o encurtamento excessivo favorece a instabilidade genômica, ao passo que o alongamento pode aumentar a capacidade proliferativa celular. Assim, mecanismos moleculares que regulam a manutenção telomérica exercem papel fundamental na modulação do comportamento da doença.

3.3 Telomerase e genes teloméricos como biomarcador/prognóstico

Os telômeros são regiões repetitivas nas extremidades dos cromossomos que protegem o DNA e encurtam a cada divisão celular. A telomerase, codificada pelo gene TERT, regula seu comprimento, permitindo a proliferação celular. Na LMA, sua ativação favorece a proliferação descontrolada e resistência à apoptose⁶. Dessa forma, a telomerase e genes relacionados podem representar biomarcadores prognósticos e potenciais alvos terapêuticos.

Foi analisado por Alnaqashli e Jasim (2024)⁸, que pacientes com LMA ao serem recém diagnosticados, apresentam níveis muito mais altos de expressão do hTERT e da proteína correspondente no soro, quando comparados a pacientes em remissão e a indivíduos saudáveis. Desse modo, os achados deste estudo indicam que a telomerase está diretamente relacionada à atividade e progressão da doença, já que sua elevação acompanha alterações hematológicas relacionadas à leucemia, como aumento de leucócitos e redução de hemoglobina, hemácias e plaquetas. Assim, o hTERT pode ser considerado um possível biomarcador, utilizado tanto para o diagnóstico quanto para o acompanhamento da resposta ao tratamento. Apesar disso, foi destacado que o número reduzido de amostras e a falta de dados de acompanhamento limitam os resultados. Porém, o estudo reforça a importância da telomerase como um elemento central na proliferação celular descontrolada observada na LMA.

Já o estudo de Shi et al. (2024)¹⁶ identificou, através de análises integrativas de expressão gênica, que assinaturas ligadas à manutenção telomérica possuem forte associação com prognóstico e resposta terapêutica em pacientes com LMA. O modelo proposto pelo estudo permitiu estratificar pacientes segundo risco, demonstrando que perfis teloméricos específicos estão vinculados à resistência a agentes quimioterápicos convencionais utilizados no manejo da doença. Entretanto, por depender exclusivamente de grandes bases de dados, o estudo carece de validação funcional, o que limita a extensão direta dos achados para o ambiente

clínico. Apesar disso, apresenta importância significativa ao apontar novos genes e vias teloméricas potencialmente exploráveis como alvos terapêuticos.

Por outro lado, o estudo demonstrado por Moses et al. (2023)¹⁷ evidenciou que, com a translocação cromossômica 8;21 na LMA, a fusão oncoproteica RUNX1-ETO pode regular diretamente a expressão de TERT por meio do eixo do gene SKP2-CDKN1B-E2F1/Rb promovendo a ativação da telomerase e a manutenção da capacidade de autopreservação das células leucêmicas. A inibição desse eixo leva ao acúmulo de CDKN1B, redução de TERT e aumento da senescência celular, indicando que a telomerase é um alvo funcional crucial nessa leucemia. Desse modo, os componentes desse eixo podem servir como biomarcadores prognósticos e auxiliar em terapias direcionadas em pacientes com essa translocação.

Além disso, foi investigado por Catto et al. (2023)¹⁹ que a regulação do RNA contendo repetições teloméricas (TERRA) em pacientes com LMA demonstrou que o RNA pode estar desregulado na doença. Foi possível observar que os níveis de TERRA estavam significativamente alterados nas células leucêmicas quando comparados a células normais, sugerindo que essa desregulação pode afetar a estabilidade dos telômeros e contribuir para a proliferação descontrolada das células malignas. Além disso, o estudo destacou que alterações em TERRA podem estar associadas a mutações genéticas específicas e ao mau prognóstico em alguns pacientes. Esses resultados evidenciam que não apenas o gene da telomerase, mas também os RNAs teloméricos desempenham um papel importante na LMA. Desta forma, o TERRA se destaca como possível biomarcador.

Ademais, segundo o estudo de Abel et al. (2023)¹⁴, as neoplasias mieloides com mutação em TP53 podem demonstrar uma intensa instabilidade genômica, caracterizada por aneuploidias, cromotripsia e perda de genes como ETV6 e NF1, que cooperam para potencializar a agressividade tumoral. Os autores enfatizam que a análise genômica de alta resolução fornece uma resolução necessária para detectar essa complexidade. Logo, alterações em TP53 podem atuar como uma via para biomarcadores prognósticos e no direcionamento de terapias mais específicas em leucemias mieloides.

Portanto, os estudos indicam que as alterações evidenciadas estão relacionadas à atividade tumoral na LMA, apresentando a capacidade da hTERT, TERRA, de genes relacionados a telômeros e alterações em eixos regulatórios de atuar como biomarcadores prognósticos e auxiliar na avaliação da progressão da doença e da resposta terapêutica.

3.4 Intervenções terapêuticas com manutenção telomérica

A via da telomerase tem sido amplamente reconhecida como um alvo terapêutico promissor na LMA, considerando sua participação central na autorrenovação, imortalização e resistência apoptótica das células leucêmicas. Assim, intervenções capazes de modular a atividade de vias de apoptose e interferir nos mecanismos de reparo associado aos telômeros ou explorar vulnerabilidades decorrentes de sua desregulação têm emergido como estratégias promissoras²⁴.

Foi revelado por Kwon et al. (2025)¹³ que o Azvudine, originalmente desenvolvido como um medicamento antirretroviral, apresenta um efeito promissor na indução de diferenciação das células da LMA e no desencadeamento de apoptose, atuando principalmente sobre a TERT. Contudo, por ser um estudo pré-clínico, ainda serão necessárias mais investigações para avaliar a dosagem e toxicidade em humanos, além de esclarecer possíveis efeitos adversos, segurança e a durabilidade da resposta diferenciadora. Apesar disso, os achados evidenciados justificam possíveis avanços de estudos pré-clínicos e futuros testes clínicos para analisar o uso de Azvudine no tratamento da LMA.

Na análise realizada por Rafat et al. (2025)¹² foi constatada uma correlação entre a inibição da telomerase e a imunoterapia com células natural killer (NK), indicando que tornar a célula tumoral mais vulnerável pode potencializar a eficácia de terapias celulares já existentes. No entanto, por se tratar de um estudo *in vitro*, há limitações quanto à sua aplicação imediata no contexto clínico. Em síntese, o estudo demonstrou evidências

pertinentes de que a combinação de inibidores da TERT com células NK pode constituir uma estratégia eficaz e inovadora contra a LMA.

De forma semelhante, no estudo conduzido por Dizaji Asl et al. (2023)²⁰ foi observado que, embora a telomerase seja um alvo promissor para eliminar células leucêmicas, sua inibição pode comprometer a função das células NK, prejudicando a imunidade antitumoral. Por isso, foi analisado que a inibição da telomerase com BIBR1532 em células derivadas de CD34⁺ reduz a expressão de marcadores de ativação e maturação das células NK, como CD56, CD57 e CD105, sem afetar de forma expressiva a viabilidade celular. Dessa forma, se destaca que estratégias combinadas que preservem ou estimulem a atividade das NK, evitando efeitos imunossupressores prejudiciais, devem ser consideradas no desenvolvimento de terapias.

De forma complementar, o estudo de Lapa et al. (2025)²¹ demonstrou que a inibição da DNA-PK pela molécula AZD-7648 exerce efeito citotóxico significativo em células de LMA, ao comprometer simultaneamente o reparo de quebras de dupla fita do DNA e a estabilidade telomérica. Nos experimentos conduzidos com linhagens leucêmicas, o bloqueio da DNA-PK resultou em acúmulo de dano genômico, parada do ciclo celular e ativação da apoptose. Embora o foco principal do estudo tenha sido o reparo de DNA, os autores destacam que a DNA-PK também participa da proteção das extremidades cromossômicas, e sua inibição gera desproteção telomérica, favorecendo fusões cromossômicas e intensificando o estresse replicativo, fatores que reforçam a vulnerabilidade das células leucêmicas dependentes de mecanismo de reparo. Apesar da ausência de estudos em modelos animais e análises de toxicidade, os achados permitem inferir o potencial da via DNA-PK/telômero como possível alvo terapêutico.

Sendo assim, as intervenções que modulam a manutenção telomérica, embora ainda necessitem de validação clínica, se caracterizam como estratégias promissoras na LMA, oferecendo potencial para terapias mais específicas e eficazes.

4. Considerações finais

A análise dos estudos demonstra que a desregulação da manutenção telomérica desempenha papel central na progressão da Leucemia Mieloide Aguda (LMA). A partir disso, pôde-se compreender que telômeros criticamente curtos ou anormalmente longos favorecem instabilidade genômica, expansão clonal e resistência apoptótica, reforçando a importância do comprimento telomérico como indicador biológico da doença. Além disso, a ativação mutante da enzima telomerase e a expressão alterada de genes relacionados aos telômeros contribuem para a agressividade da neoplasia, que atua como biomarcador para auxiliar no diagnóstico, monitoramento e prognóstico.

Sendo assim, a identificação de biomarcadores associados às estruturas cromossômicas contribui para o diagnóstico da LMA e para o direcionamento de estratégias terapêuticas mais adequadas. Portanto, o desenvolvimento de estudos que foquem em técnicas alternativas e sistemáticas para detecção, diagnósticos e tratamento precoce das leucemias, com destaque para a LMA, é de suma importância.

5. Agradecimentos

Os autores agradecem ao Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, à orientadora Melayne Rocha Aciole e à coorientadora Maria Clara Queiroz por todo o suporte e incentivo ao desenvolvimento deste estudo.

6. Referências

1. Herrmann M, Pusceddu I, März W, Herrmann W. Telomere biology and age-related diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(8):1210-1222. Doi:10.1515/cclm-2017-0870.

2. Fan HC, Chang FW, Tsai JD, et al. Telomeres and Cancer. *Life (Basel)*. 2021;11(12):1405. Doi:10.3390/life11121405.
3. Holesova Z, Krasnicanova L, Saade R, et al. Telomere Length Changes in Cancer: Insights on Carcinogenesis and Potential for Non-Invasive Diagnostic Strategies. *Genes (Basel)*. 2023;14(3):715. Doi:10.3390/genes14030715.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Leucemia [Internet]. Brasília, 2022. [Acessado em 26 de março de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/leucemia>.
5. Chennamadhavuni A, Iyengar V, Mukkamalla SKR, Shimanovsky A. Leukemia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560490/>. Acesso em: 27 de setembro de 2025.
6. Wachter F, Pikman Y. Pathophysiology of Acute Myeloid Leukemia. *Acta Haematol*. 2024;147(2):229-246. Doi:10.1159/000536152.
7. Cong YS, Wright WE, Shay JW. Human telomerase and its regulation. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2002;66(3):407-425. Doi:10.1128/MMBR.66.3.407-425.2002.
8. Alnaqashli YR, Jasim HM. Telomerase Gene Expression in Relation to Serum Protein and Hematological Parameters in Acute Myeloid Leukemia Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2024;25(12):4223-4227. Doi:10.31557/APJCP.2024.25.12.4223.
9. Wang Y, Liu Q, Liang S, et al. Genetically predicted telomere length and the risk of 11 hematological diseases: a Mendelian randomization study. *Aging (Albany, NY)*. 2024;16(5):4270-4281. Doi:10.18632/aging.205583.
10. Sullivan SM, Cole B, Lane J, et al. Predicted leukocyte telomere length and risk of myeloid neoplasms. *Hum Mol Genet*. 2023;32(20):2996-3005. Doi:10.1093/hmg/ddad126.
11. Guarnera L, Wahida A, Gurnari C, et al. Determining telomere content and genomics of myeloid neoplasia by whole-genome sequencing. *Blood*. 2025. Doi:10.1182/blood.2025028644.
12. Rafat A, Dizaji Asl K, Mazloumi Z, et al. Natural killer cells in combination with the inhibition of telomerase induced apoptosis in Acute Myeloid Leukemia cells. *Biochem Biophys Rep*. 2025;42:102027. Doi:10.1016/j.bbrep.2025.102027.
13. Kwon CS, Lee JE, Jeon BE, et al. Azvudine exhibits potent differentiation-inducing effect by targeting the TERT/p21 axis in acute myeloid leukemia. *Biomed Pharmacother*. 2025;188:118215. Doi:10.1016/j.biopha.2025.118215.
14. Abel HJ, Oetjen KA, Miller CA, et al. Genomic landscape of TP53-mutated myeloid malignancies. *Blood Adv*. 2023;7(16):4586-4598. Doi:10.1182/bloodadvances.2023010156.
15. Yun Z, Liu Z, Shen Y, et al. Genetic analysis from multiple cohorts implies causality between 2200 druggable genes, telomere length, and leukemia. *Comput Biol Med*. 2024;181:109064. Doi:10.1016/j.combiomed.2024.109064.
16. Shi HZ, Wang MW, Huang YS, et al. A telomere-related gene risk model for predicting prognosis and treatment response in acute myeloid leukemia. *Heliyon*. 2024;10(11):e31705. Doi:10.1016/j.heliyon.2024.e31705.

17. Moses EJ, Azlan A, Khor KZ, et al. A RUNX1/ETO-SKP2-CDKN1B axis regulates expression of telomerase in t (8;21) acute myeloid leukemia. *Cell Mol Life Sci.* 2023;80(3):70. Doi: 10.1007/s00018-023-04713-y.
18. Azlan A, Rajasegaran Y, Rosli AA, et al. SKP2 regulates TERT independently of RUNX1/ETO in AML subtypes lacking the t(8,21) translocation via CDKN1B and RB phosphorylation states. *Sci Rep.* 2025;15(1):34715. Doi:10.1038/s41598-025-18456-2.
19. Catto LFB, Zanelatto LC, Donaires FS, et al. Telomeric repeat-containing RNA is dysregulated in acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2023;7(22):7067-7078. Doi:10.1182/bloodadvances.2023010658.
20. Dizaji Asl K, Rafat A, Movassaghpour AA, et al. The Effect of Telomerase Inhibition on NK Cell Activity in Acute Myeloid Leukemia. *Adv Pharm Bull.* 2023;13(1):170-175. Doi:10.34172/apb.2023.018.
21. Lapa BS, Costa MI, Figueiredo D, et al. AZD-7648, a DNA-PK Inhibitor, Induces DNA Damage, Apoptosis, and Cell Cycle Arrest in Chronic and Acute Myeloid Leukemia Cells. *Int J Mol Sci.* 2023;24(20):15331. Doi:10.3390/ijms242015331.
22. Pelcovits A., Niroula R. Acute Myeloid Leukemia: A Review. *Rhode Island medical journal.* 2013; 103(3), 38–40.
23. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood.* 2022;140(12):1345-1377. Doi:10.1182/blood.2022016867.
24. Waksal JA, Bruedigam C, Komrokji RS, et al. Telomerase-targeted therapies in myeloid malignancies. *Blood Adv.* 2023;7(16):4302-4314. Doi:10.1182/bloodadvances.202300990.