



IMPACTO DO ESTRESSE OXIDATIVO NA HEMATOPOIESE

Resumo: O estresse oxidativo refere-se ao desequilíbrio entre a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) - radicais livres - e a capacidade do organismo de neutralizá-las. Esses radicais livres são moléculas instáveis e altamente reativas, capazes de influenciar diretamente os processos de maturação celular. Investigar por meio da literatura atual as vias biológicas que podem ser moduladas pelas EROs e os impactos dessa modulação nas células hematológicas. Revisão bibliográfica utilizando as principais bases de dados. As EROs desempenham um papel crucial na manutenção da homeostasia corporal, sendo essenciais para o metabolismo celular e contribuindo para a longevidade e a qualidade da vida celular. Desde os estágios iniciais de desenvolvimento celular, a respiração celular é regulada por produtos metabólicos específicos, sendo que, no contexto das células hematopoiéticas, esse processo é progressivamente ajustado ao longo da sua especialização e maturação, com a transição da glicólise para a fosforilação oxidativa.

Descritores: Estresse Oxidativo, Espécies Reativas de Oxigênio, Hematopoiese, Fosforilação Oxidativa, Sistema Redox.

Impact of oxidative stress on hematopoiesis

Abstract: Oxidative stress refers to the imbalance between the production of Reactive Oxygen Species (ROS) - free radicals - and the body's ability to neutralize them. These free radicals are unstable and highly reactive molecules capable of directly influencing cell maturation processes. To investigate, through the current literature, the biological pathways that can be modulated by ROS and the impacts of this modulation on hematological cells. Literature review using the main databases. ROS play a crucial role in maintaining body homeostasis, being essential for cellular metabolism and contributing to the longevity and quality of cellular life. From the early stages of cellular development, cellular respiration is regulated by specific metabolic products, and in the context of hematopoietic cells, this process is progressively adjusted throughout their specialization and maturation, with the transition from glycolysis to oxidative phosphorylation.

Descriptors: Oxidative Stress, Reactive Oxygen Species, Hematopoiesis, Oxidative Phosphorylation, Redox System.

Impacto del estrés oxidativo en la hematopoyesis

Resumen: El estrés oxidativo se refiere al desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (radicales libres) y la capacidad del cuerpo para neutralizarlos. Estos radicales libres son moléculas inestables y altamente reactivas, capaces de influir directamente en los procesos de maduración celular. Investigar, a través de la literatura actual, las vías biológicas que pueden ser moduladas por ROS y los impactos de esta modulación en las células hematológicas. Revisión bibliográfica utilizando las principales bases de datos. Las ROS juegan un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis corporal, siendo esenciales para el metabolismo celular y contribuyendo a la longevidad y calidad de vida celular. Desde las etapas iniciales del desarrollo celular, la respiración celular está regulada por productos metabólicos específicos, y en el contexto de las células hematopoyéticas, este proceso se ajusta progresivamente a lo largo de su especialización y maduración, con el paso de la glucólisis a la fosforilación oxidativa.

Descriptorios: Estrés Oxidativo, Especies Reactivas de Oxígeno, Hematopoyesis, Fosforilación Oxidativa, Sistema Redox.

Maria Gabriele Costa Silva

Discente de Graduação em Biomedicina.
Centro Universitário das Faculdades
Integradas de Ourinhos - Unifio/FEMM
Ourinhos, SP, Brasil.

E-mail: gabiic@icloud.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1457-9814>

Luciano Lobo Gatti

Graduação em Biomedicina pela Universidade
de Marília. Mestrado e Doutorado em
Morfologia pela Universidade Federal de São
Paulo. Doutorado Sanduíche - Faculdade de
Medicina do Porto-Portugal (Centro de
Imunopatologia Molecular-IPATIMUP).
Departamento de Biomedicina - Centro
Universitário das Faculdades Integradas de
Ourinhos - Unifio/FEMM Ourinhos, SP, Brasil.

E-mail: lobogatti@unifio.edu.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2723-3173>

Douglas Fernandes da Silva

Graduação em Ciências Biológicas (Bacharel e
Licenciatura) e Engenharia Biotecnológica
pela Universidade Estadual Paulista Júlio de
Mesquita Filho. Especialista em Saúde Pública
pela Centro Universitário Internacional
(UNINTER). Mestre e Doutor em
Microbiologia Aplicada pela UNESP - Rio
Claro. Departamento de Biomedicina - Centro
Universitário das Faculdades Integradas de
Ourinhos - Unifio/FEMM Ourinhos, SP, Brasil.

E-mail: douglas.silva@unifio.edu.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0252-1112>

Roberto Venerando

Graduação em Farmácia Bioquímica pela
Universidade de Marília. Mestrado em
Biologia Oral pela Universidade do Sagrado
Coração. Departamento de Biomedicina -
Centro Universitário das Faculdades
Integradas de Ourinhos - Unifio/FEMM
Ourinhos, SP, Brasil.

E-mail: robertovndo@unifio.edu.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1937-0517>

Submissão: 06/12/2024

Aprovação: 19/01/2025

Publicação: 10/02/2025



Como citar este artigo:

Silva MGC, Gatti LL, Silva DF, Venerando R. Impacto do estresse oxidativo na hematopoiese. São Paulo: Rev Remecs. 2025; 10(16):64-75. DOI: <https://doi.org/10.24281/rremecs2025.10.16.647>

Introdução

Compreender os mecanismos da via de regulação da hematopoiese é essencial para desvendar as bases fisiológicas e patológicas das doenças hematológicas. A hematopoiese é regulada por uma rede complexa de interações celulares e moleculares que ocorrem no microambiente medular, envolvendo células-tronco hematopoiéticas (CTHs), células estromais e uma variedade de fatores solúveis e insolúveis¹.

Entre os fatores que desempenham um papel significativo na regulação desse sistema, segundo os mesmos autores, o **estresse oxidativo** destaca-se como um componente crítico. O equilíbrio entre espécies reativas de oxigênio (EROs) e os sistemas antioxidantes é determinante para a manutenção do funcionamento normal das CTHs. Um aumento no estresse oxidativo pode influenciar negativamente a autorrenovação, diferenciação e sobrevivência das CTHs, além de favorecer a disfunção hematopoética, contribuindo para o desenvolvimento de condições patológicas, como anemias, leucemias e outras desordens mieloides e linfoides².

Assim, a investigação aprofundada sobre o impacto do estresse oxidativo no microambiente medular e na dinâmica da hematopoiese pode fornecer insights valiosos para a compreensão das bases biológicas das doenças hematológicas e para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

O estresse oxidativo ocorre quando há um desequilíbrio molecular, no qual o organismo é incapaz de neutralizar os radicais livres presentes. Esses radicais podem ser produzidos endogenamente, durante o processo metabólico normal, ou exogenamente, em resposta a fatores externos. O sistema antioxidante desempenha um papel

fundamental no equilíbrio do sistema redox, neutralizando moléculas altamente reativas, como as Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), que têm potencial para danificar biomoléculas lipídicas, proteínas e ácidos nucleicos. Entre os radicais mais prejudiciais está o radical hidroxila ($\bullet\text{OH}$), que faz parte de um grupo que inclui o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o ânion superóxido ($\text{O}_2\bullet^-$)³.

Sob condições fisiológicas, as Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) desempenham funções essenciais na sinalização celular e na resposta imunológica. Entretanto, ao longo da cadeia respiratória, a redução do oxigênio com um número insuficiente de elétrons pode resultar na produção de EROs. Desequilíbrios no sistema antioxidante ou a exposição a estímulos oxidativos podem gerar danos celulares significativos, comprometendo processos como a proliferação, diferenciação e sobrevivência das células hematopoiéticas⁴.

O excesso de espécies reativas de oxigênio (EROs) e/ou a insuficiência no sistema antioxidante desempenham papéis críticos em diversas patologias, incluindo doenças hematológicas. Esse desequilíbrio redox está associado a danos celulares, morte programada, e adaptação metabólica em células normais e malignas. Nas doenças hematológicas, como leucemia linfoblástica aguda (LLA), síndrome mielodisplásica (SMD), leucemia mieloide crônica (LMC) e leucemia mieloide aguda (LMA), o estresse oxidativo é particularmente relevante⁵.

Evidências sugerem que as EROs emitidas por células cancerígenas, segundo os mesmos autores, não apenas contribuem para a sua sobrevivência, mas também desempenham papéis essenciais em processos como: Proliferação celular: As EROs podem

ativar vias de sinalização que promovem a divisão e o crescimento celular, essencial para a progressão do câncer; Metástase: O estresse oxidativo favorece alterações no citoesqueleto celular e na adesão, facilitando a invasão de tecidos e a disseminação metastática; Resistência a medicamentos: As células tumorais utilizam as EROs para modificar seu metabolismo e sua expressão genética, tornando-se mais resistentes à apoptose induzida por agentes quimioterápicos⁶.

Achados reforçam a importância de estratégias terapêuticas que visem o controle do estresse oxidativo, seja pela utilização de antioxidantes, pela modulação das vias redox, ou pelo desenvolvimento de fármacos que explorem a vulnerabilidade das células tumorais a níveis extremos de EROs. Dessa maneira, abre-se a possibilidade de desenvolver intervenções mais eficazes e personalizadas no tratamento de doenças hematológicas malignas⁶.

Os leucócitos desempenham um papel essencial no sistema imunológico; contudo, sua funcionalidade pode ser prejudicada pela ação de radicais livres, que afetam sua estrutura e desempenho, comprometendo a resposta humoral. Além disso, a lesão tecidual contribui para a liberação de produtos reativos, como Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), ânion superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e óxido nítrico, bem como citocinas sinalizadoras, conforme destacado por Soomro⁷.

Este estudo teve como objetivo explorar os mecanismos pelos quais o estresse oxidativo influencia a hematopoiese, analisando suas implicações no desenvolvimento e na progressão de doenças hematológicas. Para isso, foram revisadas evidências científicas e literaturas acadêmicas que

discutem o papel das Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) e dos sistemas antioxidantes na regulação do microambiente medular e nos processos celulares relacionados à hematopoiese.

O foco principal incluiu os mecanismos de ação das EROs, a função dos sistemas antioxidantes e sua relação com doenças hematológicas. Esta revisão destaca a importância das EROs na sustentação de processos patológicos, como proliferação celular desregulada, resistência a terapias e progressão metastática, ressaltando a necessidade de intervenções terapêuticas voltadas para o controle do estresse oxidativo.

Material e Método

O presente estudo é uma revisão bibliográfica de caráter exploratório qualitativo, sem horizonte de tempo. Obtidos nos seguintes meios de integrações; SciElo, Pubmed, Science Direct, os quais proporcionaram a busca e análise de dados sobre o tema dispostos na língua portuguesa e inglesa.

As palavras chaves utilizadas foram: Espécie reativas de oxigênio, Hematopoiese, Radicais livres, Respiração celular, Sistema redox. A partir da leitura do título e o resumo, foi realizado a exclusão de publicações que não se enquadraram nos critérios necessários para atender o tema proposto.

Resultados e Discussão

Células-Tronco Hematopoiéticas e Sistema Hematopoiético

As células-tronco hematopoiéticas (CTHs) desempenham um papel essencial na manutenção e renovação do sistema hematopoiético ao longo da vida. Em indivíduos adultos, as CTHs permanecem majoritariamente em um estado quiescente, entrando periodicamente em ciclos de divisão assimétrica. Esse

processo resulta na geração de precursores multipotentes e unipotentes que contribuem para a produção contínua de células sanguíneas especializadas e para a regeneração do sistema imunológico⁸.

A autorrenovação das CTHs, mediada por divisões simétricas, a preservação de seu pool ao longo do tempo, permitindo que apenas uma fração dessas células seja consumida ao longo da vida⁹. Contudo, com o avançar da idade e as interações dinâmicas com o microambiente da medula óssea, as CTHs experimentam alterações funcionais¹⁰. Essas mudanças incluem a redução de sua capacidade regenerativa e uma diminuição gradual de sua competência para sustentar a hematopoiese integral, contribuindo para o declínio da função hematológica em indivíduos idosos.

A compreensão dos mecanismos moleculares e ambientais envolvidos nesse processo é fundamental para desenvolver estratégias terapêuticas que possam preservar ou restaurar a funcionalidade das CTHs durante o envelhecimento. A importância de investigar o processo de envelhecimento das células-tronco hematopoiéticas (CTS) caracterizado pela diminuição da capacidade de autorrenovação e outras anormalidades relacionadas à função de reparo hematopoiético. Vários fatores intrínsecos à célula contribuem para o envelhecimento de CTS, como mutações genéticas e danos ao DNA, produção de EROs, alterações epigenéticas, polaridade, clonalidade, alterações metabólicas e atividade autofágica prejudicada¹¹.

Assim como ocorre na maioria dos órgãos e tecidos, o sistema hematopoiético demonstra sinais de envelhecimento, os quais estão associados a uma

maior incidência de neoplasias mieloides, síndromes mielodisplásicas, neoplasias mieloproliferativas, anemia crônica e disfunções imunológicas multifatoriais. Dado que as células-tronco hematopoiéticas (CTHs) desempenham um papel essencial na manutenção tecidual, é plausível inferir que a disfunção dessas células está intrinsecamente relacionada ao envelhecimento do sistema hematopoiético¹².

Evidências recentes indicam que o estresse oxidativo desempenha um papel central na regulação da homeostase das células hematopoiéticas, afetando diretamente a funcionalidade de hemácias e células-tronco hematopoiéticas (CTHs)¹³. As hemácias, devido à ausência de organelas e de mecanismos reparadores complexos, são especialmente vulneráveis ao acúmulo desregulado de espécies reativas de oxigênio (EROs)¹⁴.

Esse excesso de EROs resulta em danos oxidativos às membranas celulares e proteínas, desencadeando hemólise e reduzindo significativamente a vida útil dessas células. Além disso, a eritropoiese — processo de formação de hemácias - também é altamente sensível ao desequilíbrio redox, comprometendo a produção adequada de células eritroides.

Nas CTHs, o impacto do acúmulo excessivo de EROs é igualmente prejudicial. O dano oxidativo ao DNA dessas células pode interferir nos mecanismos que regulam a quiescência, provocando alterações no ciclo celular. Tais alterações incluem a perda da capacidade de autorrenovação, aumento na proliferação descontrolada ou até mesmo a indução de senescência. Como consequência, observa-se um envelhecimento acelerado das CTHs, que compromete

sua capacidade de manter a hematopoiese ao longo do tempo^{12,15}.

Além disso, o acúmulo desregulado de EROs nas CTHs tem sido associado à gênese de neoplasias hematopoiéticas, como leucemias. Esses achados destacam a importância de um equilíbrio redox adequado para a manutenção da saúde hematológica e sugerem que a modulação do estresse oxidativo pode ser uma estratégia terapêutica promissora para prevenir danos às CTHs e às hemácias¹⁶.

Origem e Mecanismo de Espécies Reativas de Oxigênio (EROS)

O estresse oxidativo resulta dos efeitos das espécies reativas de oxigênio (EROs). Estima-se que milhares de danos ao DNA ocorram diariamente em todas as células do corpo humano, sendo uma parcela significativa desses eventos atribuída à ação das EROs. Na cadeia respiratória mitocondrial para produção de energia, as moléculas de O₂ aceitam quatro elétrons para formar duas moléculas de água¹⁷.

Nesse processo, espécies de oxigênio parcialmente reduzidas dão origem às espécies reativas de oxigênio (EROs), correspondendo a cerca de 5% do oxigênio consumido. Algumas EROs possuem elétrons não emparelhados, sendo, portanto, classificadas como radicais livres. A redução parcial do oxigênio molecular (O₂) pela aceitação de um único elétron resulta na formação do ânion superóxido (O₂⁻). A cadeia respiratória mitocondrial é reconhecida como uma das principais fontes de O₂⁻. Embora o superóxido não seja um oxidante altamente reativo, ele compromete a função mitocondrial ao oxidar clusters de ferro-enxofre (Fe-S) presentes em várias enzimas, impactando negativamente os processos bioenergéticos e metabólicos^{12,15}.

O superóxido (O₂^{-•}), uma das principais espécies reativas de oxigênio (EROs), é rapidamente transformado em peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e oxigênio molecular (O₂) por dismutação espontânea ou catalisada por enzimas da família superóxido dismutase (SOD). Essa transformação é essencial para modular o impacto das EROs e evitar danos celulares extremos. O H₂O₂, um intermediário menos reativo, pode ser removido por três mecanismos principais, conforme esquematizado na Figura 1. Nesse processo ocorre a decomposição enzimática, momento que o H₂O₂ é convertido em água (H₂O) e oxigênio (O₂) por enzimas como catalase e glutathione peroxidase (GSH peroxidase). Este é o principal mecanismo antioxidante em condições fisiológicas normais; a conversão em ácido hipocloroso (HOCl), neste caso e nos neutrófilos, a enzima mieloperoxidase catalisa a reação entre H₂O₂ e íons cloreto (Cl⁻), produzindo HOCl.

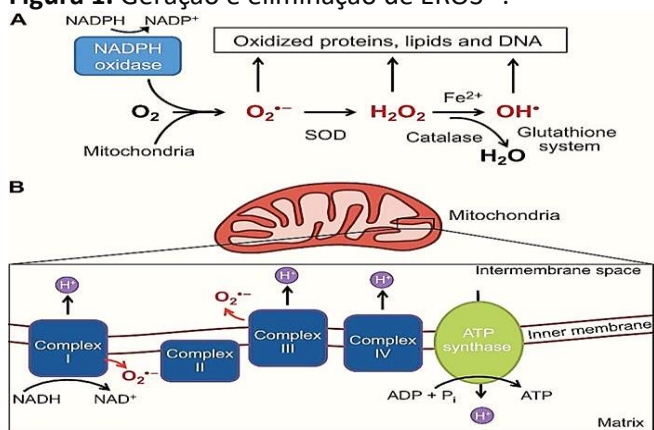
Este composto é um forte agente oxidante e bactericida, fundamental na defesa contra microrganismos durante respostas imunes; e a reação de Fenton, que na presença de íons de ferro reduzido (Fe²⁺), o H₂O₂ pode ser convertido espontaneamente em radical hidroxila (•OH) por meio da reação de Fenton. Este radical é extremamente reativo e pode iniciar danos em biomoléculas como lipídios, proteínas e DNA, gerando estresse oxidativo severo^{12,15,17,18}.

A resposta celular ao dano induzido pelas EROs envolve a interrupção do ciclo celular para facilitar a reparação do material genético danificado. Quando o dano é irreparável, mecanismos como a morte celular programada (apoptose) são ativados para proteger o organismo, evitando a propagação de células com alterações genéticas. A regulação precisa dessas vias é

essencial para manter a homeostase celular e prevenir o desenvolvimento de doenças associadas ao estresse oxidativo, como neoplasias e desordens degenerativas.

O radical superóxido (O_2^-) é gerado durante a ativação máxima de neutrófilos, monócitos, macrófagos e eosinófilos. Contudo, sua meia-vida limitada impede que ele se difunda para além do ambiente mitocondrial. Apesar de ser considerado um oxidante relativamente fraco, o O_2^- tem a capacidade de reduzir o ferro férrico (Fe^{3+}) a ferro ferroso (Fe^{2+}), formando espécies reativas de ferro (ERF). Essas espécies podem causar danos a aminoácidos, levando a alterações estruturais que comprometem a função proteica. Assim, a maior preocupação associada ao superóxido reside em sua capacidade de participar de reações químicas que produzem oxidantes mais perigosos, como o radical hidroxila ($\bullet OH$) e outros derivados reativos⁴.

Figura 1. Geração e eliminação de EROS¹⁷.



No microambiente da medula óssea, as células-tronco hematopoiéticas (CTHs) permanecem em um estado de baixo metabolismo oxidativo, caracterizado por uma predominância de glicólise anaeróbica¹⁹. Essa estratégia metabólica é fundamental para a manutenção de sua quiescência, estabilidade genômica e capacidade de autorrenovação,

resultando em uma produção limitada de espécies reativas de oxigênio (EROs). Por outro lado, células progenitoras e precursoras exibem um perfil metabólico mais ativo, com maior produção de moléculas oxidantes.

Durante a transição metabólica associada à maturação das CTHs para células precursoras, ocorre uma mudança predominante de glicólise para fosforilação oxidativa. Esse processo metabólico não apenas aumenta a produção de ATP, mas também gera níveis mais elevados de EROs, o que pode modular processos intracelulares essenciais para a proliferação e diferenciação celular. Estudos indicam que a fosforilação oxidativa desempenha um papel central no controle da diferenciação celular, sendo mais predominante nas fases avançadas desse processo. A produção de EROs durante essa etapa pode funcionar como sinais secundários reguladores, influenciando fatores de transcrição, remodelação epigenética e expressão gênica específica, necessários para a especialização celular.

Contudo, níveis descontrolados de EROs podem comprometer a viabilidade celular e levar a danos no DNA, destacando a importância de um equilíbrio metabólico rigoroso para a hematopoiese saudável e para a prevenção de desordens hematológicas²⁰.

No microambiente da medula óssea, as células-tronco hematopoiéticas (CTHs) mantêm-se em um estado de metabolismo oxidativo reduzido, uma característica essencial para preservar sua quiescência, capacidade de autorrenovação e estabilidade genômica. Esse estado metabólico resulta na baixa produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). Em contraste, as células progenitoras e precursoras apresentam um perfil metabólico mais

ativo, acompanhando um aumento na geração de moléculas oxidantes. Durante o processo de maturação das CTHs para células precursoras, ocorre uma mudança metabólica fundamental, na qual a glicólise anaeróbica é gradualmente substituída pela fosforilação oxidativa como principal via de produção de energia. Esse ajuste metabólico é crucial para sustentar as demandas energéticas associadas à proliferação e diferenciação celular¹⁹.

Estudos indicam que essa transição metabólica não apenas sustenta a diferenciação, mas também regula processos intracelulares críticos por meio de sinais bioquímicos associados às EROs. Os papéis dos sistemas EROs na ponte entre o estresse metabólico e a inflamação, morte celular e tumorigênese; e fornece novos alvos terapêuticos para tratar essas doenças. Desta forma, segundo os memos autores, Níveis equilibrados de EROS indicam homeostase fisiológica de vários processos metabólicos em organelas subcelulares e citosol, enquanto níveis desequilibrados de ROS apresentam alarmes para estresses patológicos de organelas em processos metabólicos²¹.

As EROs desempenham um papel crucial na sinalização celular, regulando a comunicação entre as mitocôndrias e o núcleo celular. Fatores de transcrição, como FOXO (Forkhead Box O), p53 (Tumor Protein P53) e HIF-1 α (Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha), têm a capacidade de modular a expressão de genes envolvidos no metabolismo, no ciclo celular e na diferenciação celular. Esses fatores induzem a parada do ciclo celular em células-tronco, permitindo a reparação de danos ao DNA antes da progressão do ciclo celular. Além disso, as EROs

podem oxidar lipídios presentes nas membranas celulares, gerando peroxidação lipídica¹⁷.

Esse processo resulta na formação de radicais livres lipídicos, que danificam a estrutura das membranas e comprometem sua integridade, afetando a função celular e contribuindo para processos inflamatórios e degenerativos. As EROs também causam danos ao DNA por meio da oxidação direta das bases nitrogenadas, o que pode gerar mutações genéticas. A oxidação de nucleotídeos, como a formação de 8-oxo-guanina, pode interferir na replicação do DNA e na expressão gênica, contribuindo para o desenvolvimento de doenças e para o envelhecimento celular¹⁷.

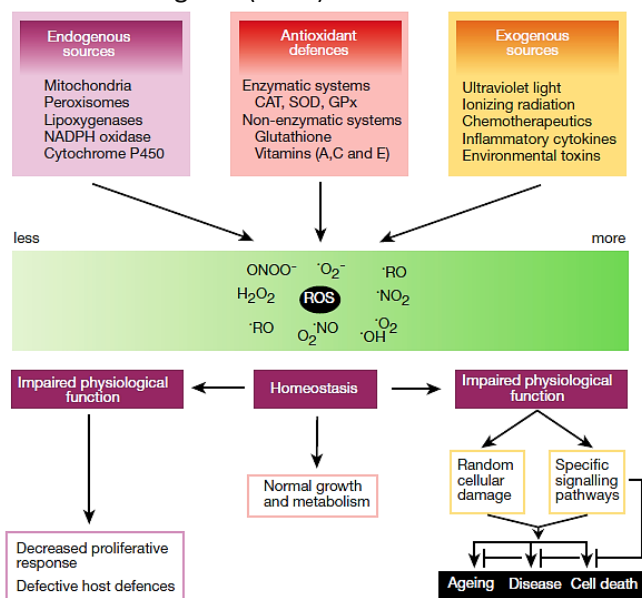
A figura 2 mostra um diagrama das respostas celulares aos EROs, que são processos complexos que envolvem várias vias bioquímicas. Os oxidantes são gerados durante o metabolismo celular normal, especialmente nas mitocôndrias, peroxissomos e por uma variedade de enzimas citosólicas. Além disso, existem diversas fontes exógenas responsáveis pela produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). Quando os sistemas de defesa antioxidante, tanto enzimáticos quanto não enzimáticos, funcionam de forma eficiente, eles mantêm a homeostase fisiológica. No entanto, quando esses sistemas apresentam falhas, permite-se a instalação do estresse oxidativo, o qual é caracterizado pelo dano celular em macromoléculas, como DNA, proteínas e lipídios, que se manifestam clinicamente como envelhecimento celular ou diversas doenças¹⁸.

As EROs podem oxidar resíduos de aminoácidos em proteínas, induzindo modificações covalentes que comprometem sua estrutura e função. A oxidação das cisteínas, por exemplo, pode resultar na formação de

pontes dissulfeto anômalas, alterando a conformação das proteínas e interferindo em suas interações e atividades biológicas^{15,22}.

Essas espécies reativas, especialmente o radical hidroxila ($\bullet\text{OH}$), atacam o açúcar desoxirribose (principalmente nas posições 4' e/ou 5') e as bases purínicas (adenina e guanina) e pirimidínicas (timina, citosina e uracila), com predileção pela guanina, gerando 8-hidroxi- ou 8-oxoguanina, mutagênicas. Como resultado, ocorre a quebra da cadeia de DNA, a formação de ligações cruzadas entre as fitas e modificações nas suas bases, levando a mutações e apoptose²³.

Figura 2. Fontes e respostas celulares às espécies reativas de oxigênio (EROs)¹⁸.



O desequilíbrio redox, caracterizado por um acúmulo excessivo de espécies reativas de oxigênio (ERO), é um fator fundamental no desenvolvimento e progressão de leucemias. Nessas patologias, que envolvem a proliferação descontrolada de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas malignas, as EROs desempenham um papel crítico ao ativarem várias vias de sinalização celular, que, por sua vez,

favorecem a manutenção e expansão das células leucêmicas²⁴.

As EROs contribuem para a regulação de processos celulares essenciais, incluindo resistência ao estresse oxidativo, ativação de genes antioxidantes e mecanismos de proteção celular, além de promoverem a apoptose. A ativação de vias como a proteína quinase B (AKT), que está intimamente relacionada à sobrevivência celular, é um exemplo de como as EROs podem modular a resposta das células leucêmicas ao estresse. Contudo, a ativação da via AKT pode ser explorada terapêuticamente, uma vez que, sob condições de estresse oxidativo excessivo, essa via pode também induzir a apoptose nas células leucêmicas²⁴.

Esse duplo papel das EROs, onde elas podem tanto promover a sobrevivência celular quanto desencadear a morte celular programada, abre perspectivas terapêuticas para o uso de estratégias que visem a modulação do estresse oxidativo, seja por inibição de vias que favoreçam a resistência celular ou por ativação de vias pró-apoptóticas. O equilíbrio redox emergente como alvo terapêutico é, portanto, uma área promissora na busca por tratamentos mais eficazes e específicos para leucemias²⁴.

Implicações Hematológicas

O envelhecimento do sistema hematopoiético está intrinsecamente relacionado ao aumento da insuficiência nos mecanismos de reparo do DNA, resultando no acúmulo de mutações genômicas que promovem alterações epigenéticas, transcriptômicas e proteômicas⁸. Essa série de mudanças, segundo os mesmos autores, desestabiliza os programas de diferenciação e funcionalidade das células-tronco

hematopoiéticas (CTHs), levando a uma desregulação metabólica significativa.

A degeneração da medula óssea e o comprometimento do compartimento de CTHs resultam em uma alteração na proporção entre CTHs e progenitores hematopoiéticos (HSPCs), contribuindo para um desbalanceamento na produção de linfócitos (linfopoiese) e mielócitos (mielopoiese). Esse desequilíbrio é exacerbado pela involução do timo, que reduz a eficiência da linfopoiese, favorecendo um predomínio de células mieloides¹¹.

A carga mutacional acumulada nas CTHs é transmitida às células filhas, impactando negativamente as populações funcionais de células sanguíneas especializadas. Essas alterações comprometem o sistema imunológico e a hematopoiese, aumentando a susceptibilidade a infecções, doenças autoimunes e hematológicas, como as leucemias e síndromes mielodisplásicas. Essa progressiva deterioração evidencia a importância de investigar intervenções que preservem a funcionalidade das CTHs e a integridade do sistema hematopoiético durante o envelhecimento⁸.

A medula óssea desempenha um papel crucial na manutenção de níveis reduzidos de espécies reativas de oxigênio (EROs) nas células-tronco hematopoiéticas (CTHs), enquanto diversas vias de sinalização regulam o equilíbrio entre a autorrenovação e a diferenciação dessas células. A oxidação reversível de proteínas sinalizadoras, como as proteínas tirosina fosfatases, também exerce uma função significativa na sinalização redox durante o processo de hematopoiese. Em casos de leucemogênese, oncogenes leucêmicos podem induzir

a produção excessiva de EROs, contribuindo para o desenvolvimento da leucemia mieloide aguda (LMA)²⁵.

Assim, o acúmulo desregulado de EROs leva à hemólise e a redução do tempo de vida das hemácias, além de comprometer a função das CTHs devido a danos potenciais ao seu DNA; o que resulta em alterações no ciclo das CTHs, envelhecimento acelerado e o desenvolvimento de neoplasias hematológicas. Fatores de transcrição desempenham um papel importante na ativação de genes antioxidantes e na regulação do estresse oxidativo durante a eritropoiese¹⁵.

Em adição, durante o processo de fagocitose de patógenos, os leucócitos intensificam a fosforilação oxidativa para suprir a demanda energética necessária à eliminação dos invasores. Esse processo metabólico, essencial para a função imunológica, gera espécies reativas de oxigênio (EROs) como subprodutos normais da cadeia respiratória mitocondrial. Contudo, a produção excessiva de EROs pode ser observada nesse contexto, contribuindo para o estresse oxidativo e, potencialmente, influenciando a eficácia da resposta imunológica. A enzima mieloperoxidase, presente nos neutrófilos, converte o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) em ácido hipocloroso (HOCl), um potente oxidante que atua como agente bactericida em células fagocíticas, como os neutrófilos²⁶.

O peróxido de hidrogênio (H_2O_2) atua como um regulador essencial da quiescência e do potencial de diferenciação das células-tronco hematopoiéticas (CTHs). Níveis fisiológicos baixos de H_2O_2 (1-100 nM) são fundamentais para a manutenção da capacidade de autorrenovação das CTHs, enquanto níveis elevados podem comprometer essa capacidade, promovendo a diferenciação celular²⁷.

De acordo com os mesmos autores, esse equilíbrio redox é sutilmente controlado por vias de sinalização integradas ao microambiente da medula óssea. O H_2O_2 também desempenha um papel na modulação da atividade das proteínas tirosina fosfatases, inibindo-as de maneira reversível por meio da oxidação de resíduos de cisteína.

Além disso, durante a resposta inflamatória, os leucócitos liberam espécies reativas de oxigênio (EROs) como parte de suas atividades metabólicas e imunológicas. A ativação metabólica induzida pela inflamação aumenta a demanda por ATP, intensificando a atividade da cadeia respiratória (Figura 1) e, conseqüentemente, elevando a produção de EROs. Essa produção exacerbada de EROs no contexto inflamatório pode desempenhar um papel crucial no desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas e na progressão de condições patológicas²⁸.

As células-tronco hematopoiéticas (CTHs) envelhecidas apresentam um viés mieloide, acumulam danos ao DNA e apresentam comprometimento funcional. No entanto, a funcionalidade global do compartimento de CTHs é mantida por meio da expansão associada à idade dessas células. Muitas alterações relacionadas ao envelhecimento no sistema hematopoiético, como o viés mieloide clonal das CTHs e a redução na geração de células B e T, têm início durante o desenvolvimento. Além disso, as CTHs possuem mecanismos específicos de proteção destinados a preservar seu número, ainda que isso ocorra à custa do acúmulo de células danificadas²⁴.

Existem evidências de que o estresse oxidativo desempenha um papel crucial nos processos de envelhecimento, transformação e morte celular, influenciando diretamente diversos processos

patológicos. Entre esses, destacam-se a indução de neoplasias hematológicas e a fisiopatologia de várias doenças crônicas, incluindo doenças autoimunes, cardiopatias, câncer, doenças pulmonares e intoxicações por xenobióticos. Por outro lado, reconhece-se que as espécies reativas de oxigênio (EROs) também possuem funções fisiológicas essenciais, como o controle da pressão arterial, participação na sinalização celular, indução de apoptose e fagocitose de agentes patogênicos²³.

Conclusão

Conclui-se neste trabalho e com base na literatura que as espécies reativas de oxigênio (EROs) desempenham um papel fundamental na manutenção da homeostasia corporal e são indispensáveis para a funcionalidade celular.

No tecido hematopoiético, como afirmado pela literatura, as EROs modulam o processo de maturação e especialização das células-tronco hematopoéticas (CTHs).

Durante essas etapas, ocorre a substituição da glicólise pela fosforilação oxidativa, processo que resulta na geração de EROs.

Essas moléculas exercem efeitos intracelulares significativos, podendo ocasionar danos ao DNA, mutações gênicas, ativação de fatores de transcrição e alterações na funcionalidade de proteínas.

Tais eventos aumentam substancialmente o risco de desenvolvimento de neoplasias hematológicas.

Além disso, a literatura afirma que as EROs participam ativamente da sinalização celular, promovendo a especialização celular e ativando respostas inflamatórias.

Por meio de um mecanismo de retroalimentação positiva, elas favorecem a produção de peróxido de

hidrogênio, intensificando a ativação de oncogenes, sobretudo em situações de redução na eficácia dos sistemas antioxidantes fisiológicos.

Portanto, as EROs representam tanto um elemento essencial para processos fisiológicos quanto um fator de risco significativo para desordens neoplásicas, destacando a relevância de um equilíbrio dinâmico entre a produção de EROs e os mecanismos antioxidantes.

Referências

1. Brown, G. The social norm of hematopoietic stem cells and dysregulation in leukemia. *Int J Mol Sci.* 2022; 23:5063.
2. Olson OC, Kang Y-A, Passegué E. Normal hematopoiesis is a balancing act of self-renewal and regeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020; 10:a035519.
3. Barreiros ALBS, David JM, David JP. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Quim Nova.* 2002; 29:113-123.
4. Silva AA, Gonçalves RC. Espécies reativas do oxigênio e as doenças respiratórias em grandes animais. *Ciência Rural.* 2010; 40:994-1002.
5. Hole PS, Darley RL, Tonks A. Do reactive oxygen species play a role in myeloid leukemias? *Blood.* 2011; 117:5816-5826.
6. Pisoschi AM, et al. Oxidative stress mitigation by antioxidants - an overview on their chemistry and influences on health status. *Eur J Med Chem.* 2021; 209:112891.
7. Soomro S. Oxidative stress and inflammation. *Open J Immunol.* 2019; 9:1-20.
8. Shevyrev D, Tereshchenko V, Berezina TN, Rybtsov S. Hematopoietic stem cells and the immune system in development and aging. *Int J Mol Sci.* 2023; 24:5862.
9. Mann Z, Sengar M, Verma YK, Rajalingam R, Raghav PK. Hematopoietic stem cell factors: their functional role in self-renewal and clinical aspects. *Front Cell Dev Biol.* 2022; 10.
10. Zhang H, et al. The roles of bone remodeling in normal hematopoiesis and age-related hematological malignancies. *Bone Res.* 2023; 11:15.
11. Montazersaheb S, Ehsani A, Fathi E, Farahzadi R. Cellular and molecular mechanisms involved in hematopoietic stem cell aging as a clinical prospect. *Oxid Med Cell Longev.* 2022; 1-13.
12. Snoeck H-W. Aging of the hematopoietic system. *Curr Opin Hematol.* 2013; 20:355-361.
13. Morganti C, Cabezas-Wallscheid N, Ito K. Metabolic regulation of hematopoietic stem cells. *Hema Sphere.* 2022; 6:e740.
14. Möller MN, et al. Oxidants and antioxidants in the redox biochemistry of human red blood cells. *ACS Omega.* 2023; 8:147-168.
15. Ghaffari S. Oxidative stress in the regulation of normal and neoplastic hematopoiesis. *Antioxid Redox Signal.* 2008; 10:1923-1940.
16. Samimi A, Khodayar MJ, Alidadi H, Khodadi E. The dual role of ROS in hematological malignancies: stem cell protection and cancer cell metastasis. *Stem Cell Rev Reports.* 2020; 16:262-275.
17. Bigarella CL, Liang R, Ghaffari S. Stem cells and the impact of ROS signaling. *Development.* 2014; 141:4206-4218.
18. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature.* 2000; 408:239-247.
19. Testa U, Labbaye C, Castelli G, Pelosi E. Oxidative stress and hypoxia in normal and leukemic stem cells. *Exp Hematol.* 2016; 44:540-560.
20. Ghosh N, Das A, Chaffee S, Roy S, Sen CK. Reactive oxygen species, oxidative damage and cell death. In *immunity and inflammation in health and disease.* Elsevier. 2018; 45-55.
21. Sun Y, et al. ROS systems are a new integrated network for sensing homeostasis and alarming stresses in organelle metabolic processes. *Redox Biol.* 2020; 37:101696.
22. Pretorius E, du Plooy JN, Bester J. A comprehensive review on eryptosis. *Cell Physiol Biochem.* 2016; 39:1977-2000.
23. Vasconcelos SML, et al. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. *Quim Nova.* 2007; 30:1323-1338.
24. Dong C, Zhang N-J, Zhang L-J. Oxidative stress in leukemia and antioxidant treatment. *Chin Med J (Engl).* 2021; 134:1897-1907.

25. Prieto-Bermejo R, Romo-González M, Pérez-Fernández A, Ijurko C, Hernández-Hernández Á. Reactive oxygen species in haematopoiesis: leukaemic cells take a walk on the wild side. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018; 37:125.
26. Patergnani S, Bouhamida E, Leo S, Pinton P, Rimessi A. Mitochondrial oxidative stress and “mito-inflammation”: actors in the diseases. *Biomedicines.* 2021; 9:216.
27. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: oxidative eustress. *Redox Biol.* 2017; 11:613-619.
28. Oliveira CA, et al. Avaliação bioquímica e ultraestrutural da interação de imunocomplexos de IgG com leucócitos polimorfonucleares: efeito de antioxidantes naturais. *Eclética Química.* 2002; 27:273-284.

Agradecimentos

Os autores expressam seus agradecimentos à UNIFIO pelo suporte institucional prestado ao desenvolvimento deste trabalho.