

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA  
SAÚDE**

Lariana Almeida Szczesny

**Comprimeto dos telômeros:  
associação com selênio e  
polimorfismos em selenoproteínas e  
sua relação com a memória humana**

**UFCSPA**  
Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

Porto Alegre  
2021

**Lariana Almeida Szczesny**

**Comprimento dos telômeros:  
associação com selênio e  
polimorfismos em selenoproteínas e  
sua relação com a memória humana**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde – Área de concentração: Biologia Celular e Molecular.

Orientação: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Marilu Fiegenbaum

**Porto Alegre  
2021**

#### Catálogo na Publicação

Almeida Szczesny, Lariana

Comprimento dos telômeros: associação com selênio e polimorfismos em selenoproteínas e sua relação com a memória humana / Lariana Almeida Szczesny. -- 2021.

87 p. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2021.

Orientador(a): Marilu Fiegenbaum.

1. Telômero. 2. Declínio cognitivo. 3. Selênio. 4. Memória. 5. Envelhecimento. I. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

A elaboração deste trabalho só foi possível porque tive o apoio e o suporte de todas as pessoas que fizeram parte desta importante etapa.

Agradeço aos meus pais por não se cansarem de escutar eu falando sobre telômeros, experimentos do laboratório, conhecimentos novos aprendidos durante o mestrado... e sempre me incentivarem a continuar estudando e, principalmente, fazendo aquilo que gosto! Obrigada pelo apoio e pelo carinho.

Aos meus familiares, que compreenderam meus momentos de ausência e também pelo apoio através de caronas até a faculdade.

À minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marilu Fiegenbaum, por sua paciência e dedicação em me auxiliar na minha construção intelectual. Agradeço pelas inúmeras reuniões desde a iniciação científica, nas quais muito conhecimento foi transmitido de forma tão atenciosa.

Às minhas amigas que levo comigo desde a graduação e aos amigos conquistados seja na pós-graduação ou encontrados ao longo do caminho o meu muito obrigada pelo apoio, carinho e companheirismo.

Agradeço à querida Tatiane Jacobsen da Rocha pelo auxílio no processo de construção da dissertação.

Ao Laboratório de Biologia Molecular da UFCSPA, aos membros do DNA Explica e todos aqueles que de alguma maneira contribuíram para este trabalho.

Agradeço à Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e o PPG Ciências da Saúde pelas aulas, laboratórios e apoio para a finalização desta dissertação. À CAPES, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pelo auxílio através da bolsa de mestrado.

*"Ciência e a vida cotidiana não podem e não devem ser separadas."*

(Rosalind Franklin)

## RESUMO

**Introdução:** A memória humana é considerada um sistema complexo que abrange a capacidade neurocognitiva para codificar, armazenar e recuperar informações. Juntamente com o envelhecimento da população há queixas sobre o prejuízo da memória, afetando de forma negativa, principalmente, indivíduos com idade mais avançada. O comprometimento cognitivo leve (CCL) representa o estado entre as alterações cognitivas normais decorrentes da idade e o estágio inicial de demência, estando associado com aumento de risco para desenvolvimento da doença de Alzheimer. Na qual o estresse oxidativo é observado como principal contribuinte para o fator de risco essencial, o envelhecimento. O selênio é um micronutriente, presente na dieta, e é fundamental para a síntese de selenoproteínas (GPX1, GPX4, SEP15 e SEPP1, por exemplo) as quais possuem efeitos antioxidantes e neuroprotetores, auxiliando na memória. Além disso, as selenoproteínas podem reduzir o dano ao DNA e modularem o encurtamento dos telômeros, desempenhando funções no combate ao envelhecimento e na prevenção de doenças relacionadas ao envelhecimento.

**Objetivos:** Investigar a associação entre o tamanho dos telômeros, a concentração de selênio, variantes genéticas em selenoproteínas e a memória humana.

**Metodologia:** Para análise foram utilizadas 456 amostras de DNA, de indivíduos de ambos os sexos com desempenho cognitivo normal e com comprometimento. A genotipagem dos polimorfismos nos genes *GPX1*, *GPX4*, *SEP15*, *SEPP1* e *LRP8* assim como a análise do comprimento dos telômeros foi realizada através da qPCR em tempo real. Para a análise do comprimento dos telômeros dentre os tipos de memória, variantes genéticas e função cognitiva foi utilizado a correlação de Pearson, sendo considerado resultados significantes com  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Foi observada a correlação positiva entre a memória verbal de longo prazo e o comprimento dos telômeros ( $p = 0,037$ ). Indivíduos que se engajam em mais atividades intelectuais, em qualquer idade, apresentam maior comprimento dos telômeros ( $p = 0,013$  antes dos 40 anos;  $p = 0,009$  após os 40 anos). Nenhuma associação significativa foi observada entre o comprimento dos telômeros e déficits de memória ou a presença de CCL. Dentre as variantes analisadas, apenas o polimorfismo rs5859 (*SEP15*) foi associado ao comprimento médio dos telômeros, porém após a correção para comparações múltiplas, o valor de  $p$  não foi estatisticamente significativo. Os níveis de selênio não foram correlacionados com o tamanho dos telômeros.

**Conclusão:** Esses resultados indicam que o comprimento dos telômeros foi associado à memória verbal de longo

prazo e também à prática de atividades intelectuais (antes e depois dos 40 anos), sugerindo que telômeros mais longos são benéficos para o declínio cognitivo.

Palavras-chave: dieta, envelhecimento, declínio cognitivo, telômero, estresse oxidativo.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Human memory is considered a complex system that encompasses a neurocognitive capacity to encode, store and retrieve information. Along with the aging of the population, there are complaints about memory impairment, negatively affecting, especially, older people. Cognitive level impairment (CCL) represents the state between cognitive changes due to age and the early stage of dementia, associated with increased risk for the development of Alzheimer's disease. In which oxidative stress is seen as the main contributor to the essential risk factor, aging. Selenium is a micronutrient, present in the diet, and is essential for the synthesis of selenoproteins (GPX1, GPX4, SEP15, and SEPP1, for example) that have antioxidant and neuroprotective effects, aiding in memory. In addition, selenoproteins can reduce DNA damage and modulate telomere shortening, playing roles in combating aging and preventing age-related diseases. **Objectives:** To investigate the association between telomere size, selenium concentration, genetic variants in selenoproteins, and human memory. **Methodology:** For analysis, 456 samples of DNA were used, from both sexes with normal cognitive performance and with impairment. Genotyping of polymorphisms in genes GPX1, GPX4, SEP15, SEPP1, and LRP8 as well as telomere length analysis was performed using qPCR in real time. For an analysis of telomere length among memory types, genetic variants, and cognitive function, Pearson's correlation was used, and results were considered significant with  $p < 0.05$ . **Results:** A positive correlation was observed between long-term verbal memory and telomere length ( $p = 0.037$ ). Individuals who engage in more intellectual activities, at any age, have longer telomere length ( $p = 0.013$  before age 40;  $p = 0.009$  after age 40). No significant association was observed between telomere length and memory deficits or the presence of CCL. Among the analyzed variants, only the rs5859 (SEP15) polymorphism was associated with the average telomere length, but after correction for multiple comparisons, the p-value was not statistically significant. Selenium levels were not correlated with telomere size. **Conclusion:** These results indicate that telomere length was associated with long-term verbal memory and also with the practice of intellectual activities (before and after the age of 40), suggesting that longer telomeres are beneficial for cognitive decline.

**Keywords:** diet, aging, cognitive decline, telomer, oxidative stress.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1:** Ilustração do encurtamento dos telômeros (em laranja), localizados nas extremidades dos cromossomos humanos, a cada divisão celular.

**Figura 2:** Relação entre o encurtamento dos telômeros, através do atrito, e doenças associadas ao envelhecimento humano.

**Figura 3:** Fatores que influenciam no comprimento dos telômeros em diferentes aspectos.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1:** Descrição dos SNPs analisados.

## LISTA DE QUADROS

**Quadro 1:** Critérios de diagnóstico para o comprometimento cognitivo leve.

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**ApoER2:** receptor de apolipoproteína E2

**AVC:** acidente vascular cerebral

**CCL:** comprometimento cognitivo leve

**DNA:** ácido desoxirribonucleico

**DA:** doença de Alzheimer

**GPx:** glutadiona peroxidase

**LRP8:** receptor 2 da apolipoproteína E

**Se:** selênio

**SEP15:** selenoproteína de 15 kDa

**SEPP1:** selenoproteína P

**SNC:** sistema nervoso central

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1 Memória</b> .....	<b>16</b>
<b>2.2 Envelhecimento populacional</b> .....	<b>18</b>
<b>2.3 Micronutriente selênio</b> .....	<b>21</b>
<b>2.4 Telômeros</b> .....	<b>22</b>
<b>2.5 Variantes genéticas estudadas</b> .....	<b>25</b>
<b>3. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>31</b>
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	<b>32</b>
<b>4.1 OBJETIVO GERAL</b> .....	<b>32</b>
<b>4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>32</b>
<b>5. REFERÊNCIAS</b> .....	<b>33</b>
<b>6. ARTIGO CIENTÍFICO</b> .....	<b>42</b>
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	<b>68</b>
<b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>69</b>
<b>9. ANEXOS</b> .....	<b>70</b>
<b>9.1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa</b> .....	<b>70</b>
<b>9.2 Normas da revista - Journal of Aging and Health</b> .....	<b>73</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A memória humana é um sistema complexo que envolve diferentes regiões cerebrais, além de ser considerada uma das mais importantes dentre todas as funções cognitivas (BADDELEY *et al.*, 2011). Segundo Tulving (2000), a memória pode ser definida, de modo geral, como a capacidade neurocognitiva de codificar, armazenar e recuperar informações contidas no nosso cérebro. No entanto, esta capacidade pode ser suscetível a influências externas e internas como a nutrição adequada, estímulos mentais (jogos e atividades) e também a genética.

Juntamente com o envelhecimento populacional existem as alterações cognitivas comuns associadas, como o declínio de memória, o comprometimento cognitivo leve (CCL), a diminuição do raciocínio conceitual e da velocidade de processamento de atividades cognitivas e também a diminuição na capacidade de concentração, que são déficits de memória sem comprometimentos funcionais porém que afetam negativamente as atividades diárias dos indivíduos mais velhos (DA ROCHA *et al.*, 2018; DE SOUSA; SALGADO, 2015; HARADA *et al.*, 2013; SMALL, 2002). O CCL é um estado intermediário entre o envelhecimento normal e a demência e é caracterizado por um declínio de memória um pouco mais acentuado (KNOPMAN & PETERSEN, 2014). Embora sujeitos com CCL consigam manter suas atividades cotidianas normais, é possível observar um comprometimento cognitivo de memória semelhante aos vistos em indivíduos com doença de Alzheimer (DA) muito leve. Cerca de 15-41% dos casos de CCL evoluem para DA ou para outras demências (ALBERTS *et al.*, 2011; KELLEY & PETERSEN, 2007; SMALL, 2002). A DA é um distúrbio neurodegenerativo relativamente comum, geralmente de origem multifatorial, sendo a causa mais corriqueira de demência em decorrência da idade avançada (KELLEY & PETERSEN, 2007). O seu maior fator de risco é o envelhecimento, o qual estão associados o estresse oxidativo e como processo natural o encurtamento dos telômeros (HOU *et al.*, 2019; LIGUORI *et al.*, 2018; Von ZGLINICKI, 2002).

Os telômeros, localizados nas extremidades dos cromossomos, possuem estrutura que serve para evitar a instabilidade cromossômica e o seu encurtamento está relacionado ao envelhecimento cronológico normal, ao estresse oxidativo e a diversas condições de saúde como o declínio cognitivo e também a doença de Alzheimer (MAHONEY *et al.*, 2019; SHAMMAS, 2011; YAFFE *et al.*, 2011). A

exposição a diversos fatores externos pode influenciar o seu comprimento, sendo a dieta um fator importante na manutenção dos telômeros podendo ser utilizada para evitar danos no DNA e na prevenção de doenças relacionadas ao envelhecimento (FENECH, 2013; NEEDHAM *et al.*, 2012).

O selênio (Se) é um micronutriente essencial e desempenha um papel importante no organismo e no sistema nervoso central (SNC) através das selenoproteínas (GPX1, GPX4, SEP15, SEPP1 entre outras) as quais possuem efeitos antioxidantes diretos e indiretos, além de reduzirem o dano ao DNA e prolongarem a manutenção do comprimento dos telômeros, desempenhando funções no combate ao envelhecimento e na prevenção de doenças relacionadas ao envelhecimento (DA ROCHA *et al.*, 2018; ZHONGLIN *et al.*, 2018). O Se é um importante contribuinte para o declínio cognitivo devido ao seu papel na redução ao estresse oxidativo, porém a sua relação dose-resposta é de caráter não-linear, sugerindo que tanto a deficiência quanto o excesso da sua ingestão podem apresentar resultados neurocomportamentais adversos (GASHU & STOECKER, 2017; RAYMAN, 2012; ZHONGLIN *et al.*, 2018).

Apesar de evidências fazerem uma associação entre fatores como estresse oxidativo, dieta, comprimento dos telômeros e declínio cognitivo, atualmente existem poucos estudos na literatura que relacionem os benefícios do selênio no comprimento dos telômeros e na memória humana. Desse modo, o presente trabalho tem como objetivo buscar associação entre o tamanho dos telômeros, a concentração de selênio, variantes genéticas em selenoproteínas e a memória humana em adultos maduros e idosos, afim de compreender melhor como esse micronutriente pode estar associado ao comprimento dos telômeros afetando a memória.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Memória

A memória humana é um dos processos psicológicos e cognitivos mais importantes para a sobrevivência, sendo considerada um sistema complexo que permite adquirir, formar, armazenar e evocar informações. Além disso, as memórias possuem a capacidade de moldar a nossa personalidade, influenciando nas nossas decisões e nossas reações emocionais (BISAZ *et al.*, 2014; DE SOUSA; SALGADO, 2015; IZQUIERDO, 2018; MOURÃO JÚNIOR; FARIA, 2015).

As memórias são adquiridas através de neurônios, armazenam-se em redes neuronais e são evocadas pelas mesmas redes ou por outras. São moduladas, principalmente pelas emoções, pelos estados de ânimo e pelo nível de consciência (IZQUIERDO, 2018). Em alguns casos, durante a evocação da memória podem ocorrer os chamados "brancos" que são déficits de evocação não alterando a memória já consolidada, apenas não é possível expressá-las devido a ansiedade ou estresse do momento (IZQUIERDO, 2006).

De acordo com Izquierdo (2018), a memória humana pode ser classificada em três tipos: (1) de acordo com a sua função, (2) de acordo com o seu tempo de duração e (3) de acordo com o seu conteúdo. A memória de trabalho é um tipo de memória de acordo com a sua função, que basicamente serve para "gerenciar a realidade", mantendo a informação "viva" apenas durante a aquisição e mais, no máximo, poucos minutos, auxiliando no contexto da percepção do momento, ou seja, a informação é mantida pelo tempo suficiente para que se faça uso dela na resolução de problemas. Em relação ao tempo de duração, as memórias podem ser subdivididas em: (a) curta duração, que duram de 1-6 horas sendo simplesmente uma fase inicial da memória e que dura o tempo necessário para que a memória de longa duração se consolide; (b) longa duração, que levam tempo para serem consolidadas e com isso são suscetíveis a interferências de diversos fatores; e (c) remotas, que duram de meses a anos. De acordo com seu conteúdo, as memórias podem ser classificadas em (a) declarativas/explicítas que registram fatos, eventos ou conhecimentos que foram aprendidos, ou seja, lembranças conscientes e é este tipo de memória afetada na doença de Alzheimer (DA) (JAHN, 2015; MOURÃO JÚNIOR; FARIA, 2015). (b) procedimentais/implícitas que são relacionadas a capacidades e habilidades motoras

e/ou sensoriais, ou seja, são evocadas de modo "automático". As memórias explícitas ainda podem ser subdivididas em episódicas (visual ou verbal) e semânticas e de modo geral, são capazes de durar alguns minutos ou horas, ou alguns dias ou meses, ou muitas décadas. Já as memórias implícitas geralmente duram toda a vida.

Em relação ao seu armazenamento no cérebro, certas memórias de longo prazo dependem do hipocampo e lobo temporal médio para sua aquisição e retenção, enquanto os principais aspectos da memória declarativa/explícita requerem o hipocampo e córtex adjacente (RANDEL *et al.*, 2014).

Diversos fatores ambientais, alimentares e genéticos, são capazes de modular a memória e vem sendo estudados para elucidação da "arquitetura" da memória em si e também dos quadros de déficit de memória (GÓMEZ-PINILLA, 2008; JIROUT *et al.*, 2019; MARTIN; DAVIDSON, 2014; SPENCER *et al.*, 2017; VAUZOUR *et al.*, 2017).

Alguns nutrientes específicos (GÓMEZ-PINILLA, 2008; SPENCER *et al.*, 2017) assim como exposições ambientais (interação social, passar tempo ao ar livre e exposição a toxinas ambientais) podem serem benéficas ou maléficas (toxinas ambientais) (BERMAN *et al.*, 2008; ERTEL *et al.*, 2008) para o desenvolvimento cognitivo humano. O que já se sabe também é que, a capacidade de memória é altamente hereditária, assim como fatores genéticos para distúrbios de memória. A herdabilidade da capacidade cognitiva geral aumenta significativamente de 41% na infância (9 anos) para 55% na adolescência (12 anos) e para 66% na idade adulta jovem (17 anos) (HAWORTH *et al.*, 2010). Outro estudo com gêmeos, demonstrou uma herdabilidade variando em torno de 50% e aumentando com a idade, variando de 20% na infância para 40% na adolescência e para 80% na velhice (GREENWOOD e PARASURAMN, 2003). Em 2019, pela primeira vez cientistas de Cingapura e Taiwan (TAN *et al.*, 2019) encontraram evidências de assinaturas genéticas distintas (genes mais expressos) em determinadas regiões do cérebro, as quais estão relacionados com as funções cognitivas.

## 2.2 Envelhecimento populacional

No decorrer dos últimos anos foi possível observar o envelhecimento populacional como uma característica mundial, em decorrência do aumento da expectativa de vida através da melhoria das condições de saúde. No Brasil, este envelhecimento está acelerado e atualmente cerca de 13% (28 milhões) da população está com mais de 60 anos e estimativas anteriores a pandemia mostram mais de 64 milhões idosos até 2050 (IBGE, 2018; NEUMANN, 2018; OMS, 2015).

As mudanças que constituem e influenciam o envelhecimento são complexas, estando associadas ao acúmulo de diversos danos moleculares e celulares. Com o passar do tempo, esse dano pode levar a um aumento no risco de desenvolver doenças relacionadas a idade (declínio cognitivo, DA, doença de Parkinson, perda de audição) e um declínio geral na capacidade intrínseca do indivíduo. Porém, estas mudanças não são iguais para todos os idosos, cada indivíduo é único e possui suas necessidades específicas (BELASCO & OKUNO, 2019; OMS, 2015).

Além do envelhecimento “normal”, existe também o envelhecimento precoce, o qual pode ser ocasionado por doenças genéticas (síndrome dos telômeros curtos, por exemplo) ou por condições desencadeadas por fatores extremos. Estresse crônico, cansaço físico e psicológico, como o de uma pessoa cuidadora de um indivíduo com necessidades especiais sofre durante alguns anos, e também a falta de uma vida saudável (dieta não balanceada, falta de exercícios físicos e sono desregulado) podem acelerar o processo de envelhecimento. Por ocasionarem o encurtamento dos telômeros, estas situações podem induzir o envelhecimento precoce das células e estes indivíduos apresentarem fenótipo além da sua idade (BLACKBURN & EPEL, 2017).

Com relação às mudanças cognitivas, uma das principais queixas dos indivíduos que se sentem mais velhos é em relação as dificuldades de memória e as atividades que exigem alto grau de concentração para a sua realização. Estas limitações podem afetar o funcionamento de tarefas do dia a dia de um adulto mais velho (HARADA *et al.*, 2013; GRADY, 2012; LUO & CRAIK, 2008; PARENTE, 2006).

Biologicamente, o envelhecimento celular ocorre devido ao dano em moléculas, células e tecidos decorrentes de estresse oxidativo, por exemplo, o qual

gradativamente reduz a capacidade desses de adaptar ou de reparar os danos já existentes (JIN, 2010; MERCADO-SÁENZ *et al.*, 2010).

As células humanas só são capazes de se replicar um número finito de vezes antes de se tornarem senescentes. À medida que uma célula se divide, os telômeros encurtam gradualmente e conseqüentemente também diminuem a qualidade das proteínas protetoras, as quais permitem que as enzimas de reparo do DNA reconheçam os telômeros entre os locais de dano do DNA (pela sua estrutura em repetição). Como resultado, a perda do comprimento dos telômeros e a perda concomitante dessas proteínas protetoras expõe as extremidades dos cromossomos a danos e leva a senescência das células, ou seja, a célula para de se dividir (DiLORETO & MURPHY, 2015; HOU *et al.*, 2019; FLINT & TADI, 2020; OESEBURG *et al.*, 2010).

As mudanças cognitivas são um processo normal do envelhecimento, no entanto, é um desafio diferenciar estas mudanças cognitivas do envelhecimento normal das mudanças de um envelhecimento anormal, como o comprometimento cognitivo leve (CCL). Para isso existem testes e escalas diferentes que podem auxiliar nessa diferenciação, como os critérios de diagnóstico do CCL descritos por Kelley & Petersen (Quadro 1).

1	Queixa cognitiva (geralmente de memória) referida por um informante ou pelo paciente.
2	Comprometimento cognitivo evidenciado por avaliação clínica.
3	Alteração de um ou mais domínios cognitivos quando comparado ao esperado de um indivíduo cognitivamente "normal".
4	Preservação da independência na realização de atividades da vida diária.
5	Ausência de diagnóstico de demência.

Quadro 1: Critérios de diagnóstico para o comprometimento cognitivo leve. Adaptado de KELLEY & PETERSEN *et al.*, 2007.

Algumas habilidades cognitivas, como o vocabulário, por exemplo, são resistentes ao envelhecimento e, em alguns casos, podem até se tornarem melhor com o passar do tempo. Outras habilidades, como raciocínio conceitual, memória, atenção, percepção, resolução de problemas e velocidade de processamento, diminuem gradualmente com o tempo e podem, aos poucos, afetar no dia a dia do indivíduo (ANSTEY & LOW, 2004; HARADA, 2013; KELLEY & PETERSEN, 2007).

Essas mudanças na cognição não envolvem todos os domínios cognitivos, mas estão relacionadas às funções executivas e de atenção. Outra modificação normal é na quantidade de massa cinzenta, a sua perda é relativamente constante até os 70 anos de idade (cerca de 0,2% por ano) e uma pequena aceleração (0,3-0,5%) posteriormente (TOEPPER, 2017). Porém, há uma grande heterogeneidade entre os indivíduos de mais idade em relação ao declínio de algumas habilidades e aos padrões de declínios (HARADA, 2013).

Diversas características clínicas e neuropatológicas do envelhecimento anormal, como a demência, doença de Alzheimer e o CCL, também podem ser observadas com a progressão normal do envelhecimento (DENVER & McCLEAN, 2018).

Os indivíduos de mais idade sentem mudanças na sua memória ao funcionamento anterior e se preocupam com o possível desenvolvimento de DA. No entanto, o comprometimento cognitivo leve refere-se ao estado clínico no qual um sujeito está comprometido cognitivamente, no domínio da memória, porém não com demência, ou seja, é um declínio de memória mais acentuado do que o esperado no envelhecimento normal, sendo considerado um estado intermediário entre a demência e perda normal decorrente da idade (DENVER & McCLEAN, 2018; KELLEY & PETERSEN, 2007; PETERSEN, 1999).

No CCL as mudanças cognitivas observadas não são severas o suficiente para diminuir a independência do paciente, são apenas alterações que afetam principalmente a execução de tarefas funcionais mais complexas, como o planejamento de atividades (DENVER & McCLEAN, 2018; KNOPMAN & PETERSEN, 2014). Para o seu diagnóstico são realizados exames neurológicos afim de identificar pelo menos um destes domínios está prejudicado: 1) aprendizagem e memória, 2) linguagem, 3) visuoespacial, 4) executivo e 5) psicomotor; se mais de uma área estiver prejudicada, é diagnóstico de demência (KNOPMAN & PETERSEN, 2014).

Estudos trazem a associação do CCL com o aumento para o desenvolvimento de DA, cerca de 40% dos casos de CCL em longo prazo evoluem para a DA e outras demências (ALBERT *et al.*, 2011; DA ROCHA, 2018; KELLEY & PETERSEN, 2007).

A DA, por outro lado, possui alterações cognitivas muito mais severas, caracterizada pela deterioração grave dos domínios cognitivos, com declínio progressivo de funções cognitivas, de forma que a vida pessoal, profissional e social do paciente é afetada em um grau muito severo. É uma doença neurodegenerativa poligênica com herdabilidade de 60-80%, e marcada pela formação de placas de beta-amilóide e da proteína tau (DENVER & McCLEAN, 2018; JAHN, 2013; TOEPPER, 2017).

Atualmente, sendo a causa mais comum de demência, cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de Alzheimer, ocorrendo quase 10 milhões de novos casos todos os anos. Estima-se que a sua incidência aumente de cerca de 5% aos 70 anos para 50% aos 90 anos, tornando-se uma doença muito mais comum do que já é observada (JAHN, 2013; WHO, 2020).

O maior fator de risco para a DA é o envelhecimento, o qual está intimamente ligado ao estresse oxidativo e como consequência o encurtamento do comprimento dos telômeros. Desse modo, abordagens terapêuticas visando reduzir os efeitos do estresse oxidativo podem ser mais promissoras (HOU *et al.*, 2019; LIGUORI *et al.*, 2018; POLIDORI, 2004; Von ZGLINICKI, 2002).

### **2.3 Micronutriente selênio**

Os micronutrientes desempenham um papel fundamental no organismo humano, atuando no metabolismo e na manutenção da função dos tecidos. Dentre os diversos micronutrientes, destacam-se os antioxidantes como o selênio e zinco, que atuam protegendo as células contra o estresse oxidativo ocasionado pelos radicais livres (SHENKIN, 2006; TINGGI, 2008).

O selênio (Se) é um micronutriente essencial, sendo os alimentos a principal fonte natural e seus níveis dependem dos níveis de Se no solo onde são cultivados (TINGGI, 2008).

O Se desempenha sua importante função no organismo através de selenoproteínas (proteínas contendo selênio), como a glutadiona peroxidase (GPx), selenoproteína S e selenoproteína 15kDA, por exemplo. As selenoproteínas possuem funções na redução das espécies reativas de oxigênio (mantendo a manutenção da homeostase da reação redox e protegendo as células contra danos oxidativos),

possuem efeitos anti-inflamatórios, regulam o transporte de selênio e de hormônios tireoidianos (KANG *et al.*, 2020; LABUNSKYY *et al.*, 2014; RAYMAN, 2012; SHU *et al.*, 2020; ZHONGLIN *et al.*, 2019).

Através das suas atividades antioxidantes, o Se pode contribuir no combate ao estresse oxidativo, o qual está relacionado aos déficits cognitivos e doenças em decorrência ao envelhecimento (FARAHZADI, 2017; GASHU & STOECKER, 2017; SHU, 2020).

## 2.4 Telômeros

Os telômeros são regiões compostas por sequências repetidas de DNA não codificante (TTAGGG), localizadas nas duas extremidades dos cromossomos humanos. Juntamente com a sua sequência complementar (AATCCC), os telômeros formam uma estrutura em anel nas extremidades terminais dos cromossomos (KAHL, DA SILVA, 2016; SHAMMAS, 2011).

Nas células em proliferação, os telômeros encurtam progressivamente em decorrência da incapacidade da enzima DNA polimerase de replicar as extremidades lineares dos cromossomos, chamado de "problema da replicação final", e pela ação de uma exonuclease específica que consegue encurtar cada telômero. Os mecanismos para manterem o comprimento dos telômeros consistem na adição de sequências específicas e repetitivas de DNA pela enzima telomerase, e pela via de alongamento alternativo dos telômeros (MARCON *et al.*, 2012; OESEBURG *et al.*, 2010). Além disso, o comprimento dos telômeros possui uma estimativa de herdabilidade entre 30-80%, e é altamente variável entre indivíduos (BLACKBURN *et al.*, 2015; STARKWEATHER *et al.*, 2014).

A sua estrutura foi reconhecida pela primeira vez, no final da década de 30 e início da década de 40, pelos pesquisadores Hermann Muller, com estudos em *Drosophila*, e Barbara McClintock, com estudos em milho. Em 2009 os pesquisadores Elizabeth Blackburn, Carol Greider e Jack Szostak receberam o Nobel de Fisiologia ou Medicina "pela descoberta de como os cromossomos são protegidos pelos telômeros e pela enzima telomerase" (MONTPETIT *et al.*, 2014).

A estrutura do telômero é essencial para manter a estabilidade cromossômica impedindo que estas extremidades sejam reconhecidas como quebras na fita dupla

de DNA, necessitando de reparo ou sendo degradadas, e como resultado protegem contra fusões e rearranjos cromossômicos (BARRETT *et al.*, 2015; BLASCO, 2005; MARCON *et al.*, 2012). Além disso, os telômeros desempenham um papel importante na senescência e envelhecimento celular (BLACKBURN & EPEL, 2017; VIDAČEK *et al.*, 2017).

Como um processo celular natural associado à idade cronológica, uma pequena porção de nucleotídeos terminais do telômero é perdida a cada divisão celular (Figura 1). Quando o comprimento do telômero atinge um limite crítico, a célula sofre senescência e/ou apoptose (GUYATT *et al.*, 2018; HÄGG *et al.*, 2017; KAHL, DA SILVA, 2016; SHAMMAS, 2011). Porém, até o momento não se sabe ao certo como o seu comprimento é definido em um organismo, mas sabe-se que são estruturas dinâmicas e influenciadas por diversos fatores ambientais e sociais (BLACKBURN & EPEL, 2017; KAHL, DA SILVA, 2016; ORNISH *et al.*, 2008).

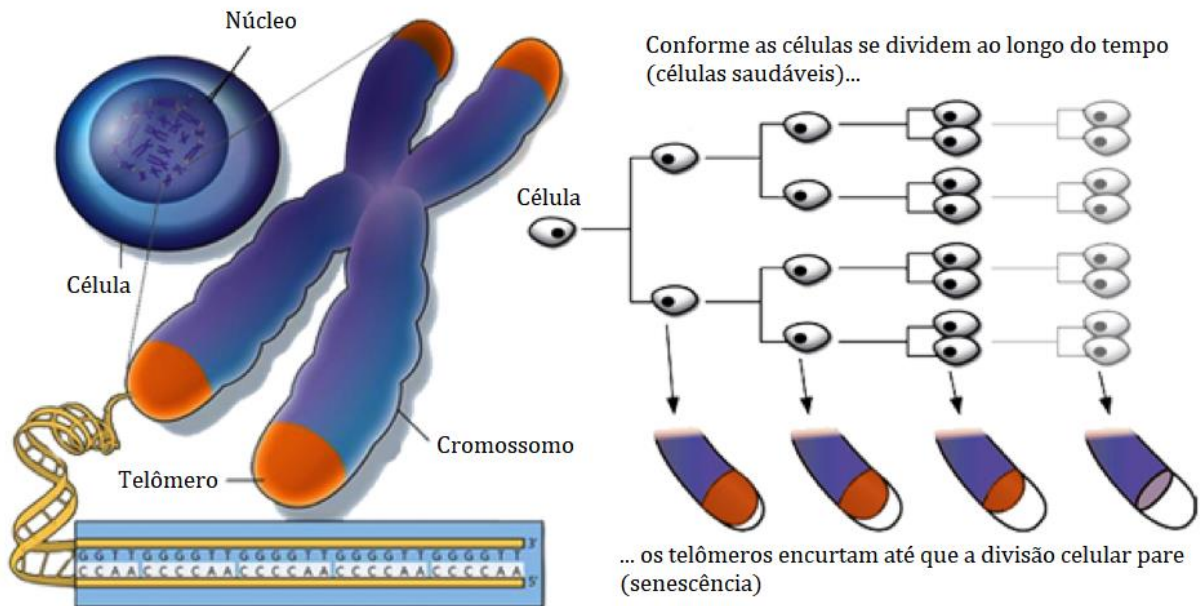


Figura 1: Ilustração do encurtamento dos telômeros (em laranja), localizados nas extremidades dos cromossomos humanos, a cada divisão celular (Figura adaptada, disponível em: <<https://solvecfs.org/association-chronic-fatigue-syndrome-premature-telomere-attrition/>>, acesso em: 17/06/2020).

Além de agir como "relógio biológico", influenciando a vida útil das células e de um organismo, o encurtamento dos telômeros também está sendo associado com

diversas condições de saúde como a obesidade, ao estresse, diabetes, aterosclerose, doenças cardiovasculares, câncer, ocorrência de AVC (acidente vascular cerebral), problemas imunológicos, doenças neurológicas/mentais e com capacidade cognitiva (como comprometimento cognitivo leve, doença de Alzheimer, esquizofrenia, ansiedade e depressão) (Figura 2) (BLACKBURN *et al.*, 2015; GUYATT *et al.*, 2018; HÄGG *et al.*, 2017; SALPEA *et al.*, 2010; TIAN *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2017; YE *et al.*, 2014). Recentemente, em um estudo realizado na Espanha, foi observada a associação entre os telômeros mais curtos e pacientes que tiveram infecção mais grave por Sars-CoV-2, com a presença de lesões pulmonares. Além disso, os pesquisadores indicaram uma possível terapia na recuperação deste dano utilizando a enzima telomerase, para alongar os telômeros, terapia já utilizada em pacientes com de fibrose pulmonar (SANCHEZ-VAZQUEZ *et al.*, 2021).

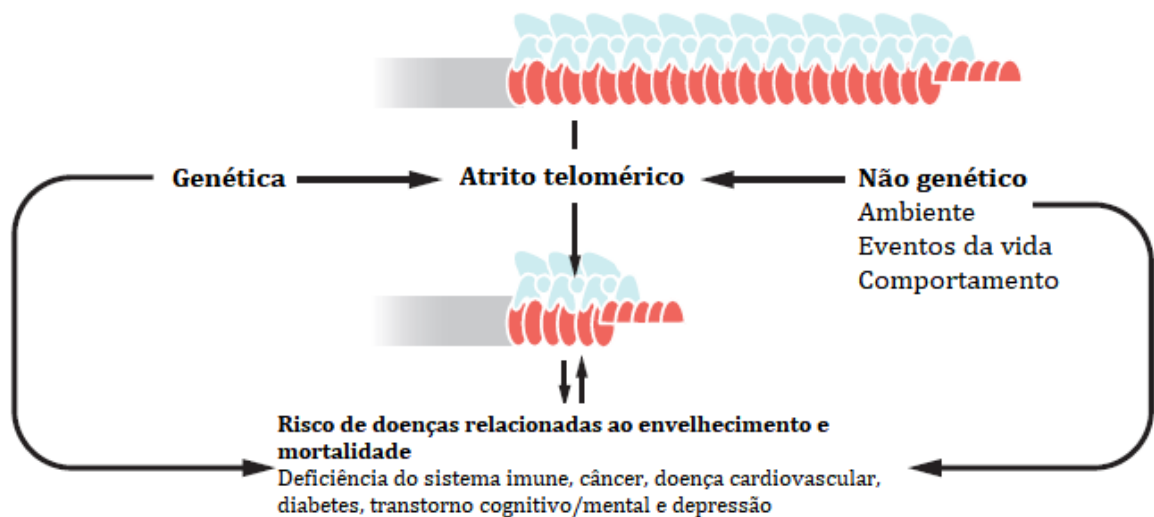


Figura 2: Relação entre o encurtamento dos telômeros, através do atrito, e doenças associadas ao envelhecimento humano (Adaptada de BLACKBURN *et al.*, 2015).

A exposição a diversos fatores externos pode influenciar o comprimento dessas estruturas moleculares, sendo a dieta um fator importante na manutenção dos telômeros, uma vez que pode minimizar os danos no DNA e afetar o seu comprimento. Além disso, estresse oxidativo, inflamação, estresse psicológico, consumo de álcool, tabagismo, fatores genéticos, entre outros fatores podem contribuir para o seu encurtamento (Figura 3) (FENECH, 2013; KAHL, DA SILVA, 2016; NEEDHAM *et al.*, 2012; SHAMMAS, 2011; SHU, 2020; YE *et al.*, 2014).

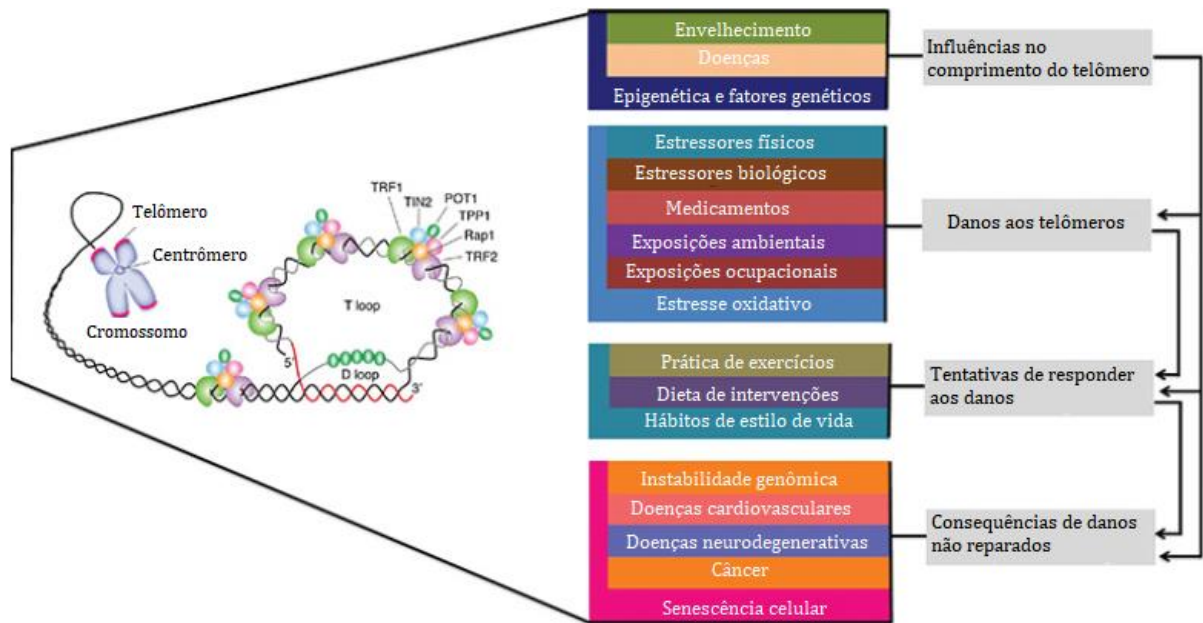


Figura 3: Fatores que influenciam no comprimento dos telômeros em diferentes aspectos (Adaptada de KAHL, DA SILVA, 2016).

A manutenção do comprimento dos telômeros apresenta plasticidade. Ou seja, indivíduos que enfrentaram acontecimentos estressantes ou ansiedade foi observado um comprimento menor dos telômeros, porém quando estas situações cessam os telômeros se recuperam e voltam ao seu tamanho normal. Toda essa recuperação é devido a telomerase em combinação de proteções saudáveis (dieta e atividades) e a passagem do tempo (BLACKBURN & EPEL, 2017).

O estilo de vida com uma dieta rica em antioxidantes (dispondo de alimentos com selênio, por exemplo) e associada a prática de exercícios físicos está relacionada a uma taxa reduzida do encurtamento dos telômeros (LIGI, 2011; SHAMMAS, 2011; SHU, 2020).

## 2.5 Variantes genéticas estudadas

Nos últimos anos, os telômeros ganharam enfoque na ciência. Diversos estudos estão sendo desenvolvidos em relação ao seu comprimento, aos fatores que influenciam na manutenção da sua estrutura e também na correlação no envelhecimento e nas doenças ocasionadas pelo envelhecimento (MERCADO-SÁENZ *et al.*, 2011; VIDAČEK *et al.*, 2017; SRINIVAS *et al.*, 2020; STARKWEATHER *et al.*, 2014).

Tendo em vista o cenário de uma população com mais adultos maduros e idosos, um dos objetivos deste estudo é buscar a associação entre os polimorfismos em selenoproteínas e o comprimento dos telômeros. Assim variantes em genes codificadores de selenoproteínas foram selecionadas, através de revisão de literatura, para elucidar sua possível influência na manutenção destas estruturas que podem influenciar o comprimento dos telômeros e afetarem a memória humana (Tabela 1). Variações genéticas nos genes que codificam selenoproteínas podem influenciar na sua função, tanto positivamente “protegendo” contra doenças relacionadas ao envelhecimento, quanto negativamente diminuindo a atividade da selenoproteína.

Até o momento já são conhecidas cerca de 25 selenoproteínas, as quais possuem funções como: transporte de selênio (selenoproteína S – gene *SEPP1*; e selenoproteína 15kDa – gene *SEP15*), propriedades antioxidantes / atividade redox (selenoproteína S – gene *SEPP1*; glutadiona peroxidases 1 e 4 – genes *GPX1*, *GPX4*; e selenoproteína 15kDa – gene *SEP15*) e propriedades anti-inflamatórias (selenoproteína S – gene *SEPP1* e glutadiona peroxidase – gene *GPX4*) (KARUNASINGHE *et al.*, 2011; MÉPLAN *et al.*, 2010; MOGHADASZADEH & BEGGS, 2006). Além destes genes selecionados, que codificam as selenoproteínas, (*SEPP1*, *SEP15*, *GPX1* e *GPX4*), o gene *LRP8* conhecido como receptor de apolipoproteína E2 (*apoER2*) também foi escolhido por estar relacionado com o desenvolvimento neuronal e com a plasticidade sináptica durante a formação da memória (MYANT, 2010; TELESE *et al.*, 2015).

Tabela 1: Descrição dos SNPs analisados.

SNP	Gene	Posição e tipo de alteração provocada pelo SNP em nível gênico e proteico	Número de estudos com memória, telômero e concentração de selênio	Alguns estudos com outros fenótipos	Referências
rs1050450	GPX1	c.599C> T p.Pro200Leu	Memória = <5 Telômero = <5 Selênio = >10	Variante Leu (T) está associada com redução da atividade da GPX1 e aumentar consideravelmente o risco de doença cardiovascular na população do Leste Asiático.	MÉPLAN <i>et al</i> , 2010; ZHANG <i>et al</i> , 2014; WANG <i>et al</i> , 2017
rs713041	GPX4	c.660T> A c.660T> C c. * 44T> A c. * 44T> C c. * 44T> A c. * 44T> C 3'UTR	Memória = <5 Telômero = 0 Selênio = >10	Variante C pode modular a atividade da GPX4, além deste SNP estar associado a uma maior susceptibilidade ao câncer.	HUANG <i>et al</i> , 2020; KARUNASINGHE <i>et al</i> , 2011; MÉPLAN <i>et al</i> , 2013; MÉPLAN <i>et al</i> , 2010
rs5859	SEP15	c.*632G>A c.*705G>A 3'UTR	Memória = <5 Telômero = 0 Selênio = >5	Variante afeta na atividade da SEP15. Na metanálise de Pabalan e colaboradores se sugere a associação desta variante com o risco de câncer.	MÉPLAN <i>et al</i> , 2010; PABALAN <i>et al</i> , 2020

rs561104	SEPP1	c.85-2631G> A	Memória = <5 Telômero = 0 Selênio = <5	Um estudo associou o polimorfismo com a sobrevida em pacientes com câncer de próstata.	DA ROCHA <i>et al</i> , 2019; STEINBRECHER <i>et al</i> , 2010
rs7579	SEPP1	c. * 14G> A 3'UTR	Memória = <5 Telômero = 0 Selênio = >10	Variante A em homozigose apresentou risco aumentado para o câncer de próstata. Além disso, um estudo sugeriu a sua associação com a concentração do colesterol.	MÉPLAN <i>et al</i> , 2010; STEINBRECHER <i>et al</i> , 2010; DONADIO <i>et al</i> , 2018
rs3877899	SEPP1	c.700G> A c.700G> T c.790G> A c.790G> T c. * 1385C> A c. * 1385C> T p.Ala234Ser p.Ala234Thr p.Ala264Ser p.Ala264Thr	Memória = 0 Telômero = 0 Selênio = >10	Variante G em homozigose apresentou correlação com o selênio sérico e com a atividade da via tiorredoxina redutase. Um estudo sugeriu sua associação com a concentração de glicose sérica.	STEINBRECHER <i>et al</i> , 2010; DONADIO <i>et al</i> , 2018
rs3737983	LRP8	c.2622C> A c.2622C> T	Memória = <5 Telômero = 0	O polimorfismo foi associado com a doença arterial coronariana familiar de início	SHEN <i>et al</i> , 2013; SHEN <i>et al</i> , 2014

	c.2622C> A c.2622C> T c.2010C> A c.2010C> T c.2112C> T c.2112C> A p.Asp874Glu p.Asp874 = p.Asp670 = p.Asp670Glu p.Asp670= p.Asp704Glu p.Asp704 =	Selênio = 0	precoce e infarto do miocárdio na população italiana.
rs2297660 LRP8	c.1257C> A c.870C> A c.747C> A p.Gly419 = p.Gly290 = p.Gly249 =	Memória = <5 Telômero = 0 Selênio = 0	O polimorfismo é um provável marcador da doença arterial coronariana familiar de início precoce na população italiana, um estudo na Índia também não encontrou associações diretas do polimorfismo com a doença.

ASIF *et al*, 2018;  
SHEN *et al*, 2014

rs5174	LRP8	c.2678G> A		O polimorfismo foi associado como de risco para psicose, como esquizofrenia e transtorno bipolar, além de estar relacionado com a concentração das partículas do colesterol LDL.	DOLLEY <i>et al</i> , 2010; LI <i>et al</i> , 2016
		c.2345G> A			
		c.2855G> A	Memória = 0		
		c.2066G> A	Telômero = 0		
		p.Arg689Gln	Selênio = 0		
		p.Arg893Gln			
		p.Arg952Gln			
		p.Arg782Gln			

0= nenhum artigo científico encontrado; <5= 1 à 5 artigos científicos encontrados; >5= 5 à 10 artigos científicos encontrados; >10= mais que 10 artigos científicos encontrados. Busca pelos artigos científicos realizada na base de dados do PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). .

### 3 JUSTIFICATIVA

O envelhecimento populacional vem sendo observado como uma característica mundial, chegando aos 13% da população brasileira com mais de 60 anos, segundo o Censo de 2018. As mudanças que constituem o envelhecimento são complexas, sendo uma mistura de acúmulo de danos celulares e moleculares, fatores genéticos (por exemplo, polimorfismo em genes responsáveis pela manutenção das células ou em genes responsáveis pela absorção de nutrientes) e os fatores ambientais, como não ter uma vida saudável (dieta não balanceada, sedentarismo, sono desregulado e estresse).

A literatura demonstra os benefícios que o micronutriente selênio traz a saúde, desempenhando um papel importante no organismo através da sua função antioxidante (redução no estresse oxidativo, o qual é fator essencial para o envelhecimento) reduzindo o dano ao DNA e prolongando a manutenção do comprimento dos telômeros. Dessa maneira, o selênio, através das selenoproteínas, atua no combate ao envelhecimento, na prevenção doenças relacionadas ao envelhecimento e no declínio cognitivo.

Os telômeros são estruturas moleculares localizadas nas extremidades dos cromossomos e seu encurtamento está associado à idade cronológica como um processo natural do envelhecimento, além de estar relacionado com condições de saúde como obesidade, capacidade cognitiva e doenças neurológicas/mentais. A exposição a diversos fatores pode influenciar no seu comprimento, sendo a dieta um fator importante na tentativa de reduzir os danos no DNA e manter a manutenção destas estruturas, afim de conservar o comprimento dos telômeros.

Com uma variação genética e hábitos de vida distintos, cada indivíduo pode apresentar uma resposta singular frente ao processo de envelhecimento, incluindo a suscetibilidade a desenvolver doenças ocasionadas com o avanço da idade e nas queixas apresentadas sobre o prejuízo de memória. Este trabalho busca investigar a associação entre o tamanho dos telômeros, a concentração de selênio, variantes genéticas em genes envolvidos na cognição e a memória humana, afim de compreender melhor esta relação. Para embasar medidas preventivas que auxiliem em um envelhecimento mais saudável, além de investigar possíveis prevenções para doenças relacionadas ao processo de envelhecimento.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo Geral

Investigar a associação entre o comprimento dos telômeros, concentração de selênio, variantes genéticas em selenoproteínas e a memória humana em adultos maduros e idosos.

### 4.2 Objetivos Específicos

- Analisar se os polimorfismos dos genes *GPX1* (rs1050450), *GPX4* (rs713041), *SEP15* (rs5859, rs561104), *SEPP1* (rs7579; rs387789, rs3737983) e *RLP8* (rs2297660, rs5174) estão associados ao comprimento de telômeros de adultos maduros e idosos;
- Analisar a associação entre o comprimento de telômeros e memória e comprometimento cognitivo leve;
- Analisar a associação da concentração de selênio e o comprimento dos telômeros.
- Analisar se atividades passivas, intelectuais ou físicas estão associadas ao comprimento dos telômeros.

## 5 REFERÊNCIAS

- ALBERTS, M.S.; DEKOSKY, S.; DICKSON, D.; *et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, 7(3), 270–279 p., 2011.
- ANSTEY, K.J.; LOW, L.F. Normal cognitive changes in aging. **Australian Family Physician**, 33(10), 783-787 p., 2004.
- ASIF, M.; BHAT, S.; NIZAMUDDIN, S.; *et al.* TG haplotype in the *LRP8* is associated with myocardial infarction in south Indian population. **Gene**, 642, 225-229 p., 2018.
- BADDELEY, A.D.; EYSENCK, M.W.; ANDERSON, M.C. **Memória**. 1ª edição, Porto Alegre: Artmed, 2010, 472 p.
- BARRETT, J.H.; ILES, M.M.; DUNNING, A.M.; *et al.* Telomere length and common disease: study design and analytical challenges. **Human Genetics**, 134(7) 679-89 p., 2015.
- BELASCO, A.G.S.; OKUNO, M.F.P. Reality and challenges of ageing. **Revista Brasileira de Enfermagem**, 72(2), 1-2 p., 2019.
- BERMAN, M.G.; JONIDES, J.; KAPLAN, S. The Cognitive benefits of interacting with nature. **Psychological Science**, 19(12), 1207-1212 p., 2008.
- BLACKBURN, E.; EPEL, E. **O segredo está nos telômeros**. 3ª edição, São Paulo: Planeta, tradução: Solange Pinheiro, 2017, 446 p.
- BLACKBURN, E.H.; EPEL, E.S.; LIN, J. Human telomere biology: A contributory and interactive fator in aging, disease risks, and protection. **Science**, 350(6265), 1193-1198 p., 2015.
- BISAZ, R.; TRAVAGLIA, A.; ALBERINI, C.M. The neurobiological bases of memory formation: from physiological conditions to psychopathology. **Psychopathology**, 47(6), 347-356 p., 2014.

BLASCO, M.A. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. **Nature Reviews - Genetics**, 6(8), 611-622 p., 2005.

DA ROCHA, T.J., ALVES, M.S.; GUISSO, C.C.; *et al.* Association of *GPX1* and *GPX4* polymorphisms with episodic memory and Alzheimer's disease. **Neuroscience Letters**, 666(1), 32-37 p., 2018.

DA ROCHA, T.J.; BLEHM, C.J.; BAMBERG, D.P.; *et al.* The effects of interactions between selenium and zinc serum concentration and *SEP15* and *SLC30A3* gene polymorphisms on memory scores in a population of mature and elderly adults. **Genes & Nutrition**, 9(1), 377 p., 2019.

DENVER, P. & McCLEAN, P.L. Distinguishing normal brain aging from the development of Alzheimer's disease: inflammation, insulin signaling and cognition. **Neural Regeneration Research**, 13(10), 1719-1730 p., 2018.

DE SOUSA, A.B.; SALGADO, T.D.M. Memória, aprendizagem, emoções e inteligência. **Revista Liberato**, 16(26), 141-151 p., 2015.

DiLORETO, R. & MURPHY, C.T. The cell biology of aging. **Molecular Biology of the Cell**, 26(25), 4524-4531 p., 2015.

DOLLEY, G.; LAMARCHE, B.; DESPRÉS, J.P.; *et al.* Investigation of *LRP8* gene in 1p31 QTL linked to LDL peak particle diameter in the Quebec family study. **Molecular Genetics and Metabolism**, 102(4), 448-452 p., 2011.

DONADIO, J.L.S.; ROGERO, M.M.; GUERRA-SHINOHARA, E.M.; *et al.* *SEPP1* polymorphisms modulate serum glucose and lipid response to Brazil nut supplementation. **European Journal of Nutrition**, 57(5), 1873-1882 p., 2018.

ERTEL, K.A.; GLYMOUR, M.M.; BERKMAN, L.F. effects of social integration on preserving memory function in a nationally representative us elderly population. **American Journal of Public Health**, 98(7), 1215-1220 p., 2008.

FARAHZADI, R.; FATHI, E.; MESBAH-NAMIN S.A.; *et al.* Zinc sulfate contributes to promote telomere length extension via increasing telomerase gene expression, telomerase activity and change in the TERT gene promoter CpG island methylation

status of human adipose-derived mesenchymal stem cells. **PLoS One**, 12(11):e0188052, 2017.

FENECH, M.A. A public health genomics approach to improving well-being based on DNA damage prevention using nutritional, lifestyle, environmental and psychosocial strategies. **Australasian College of Nutritional and Environmental Medicine Journal**, 32 (1), 9-16 p., 2013.

FLINT, B.; TADI, P. **Physiology, Aging**. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.

GASHU, D.; STOECKER, B.J. **Selenium and Cognition: Mechanism and Evidence**. In: Preedy V., Patel V. (eds) Handbook of Famine, Starvation, and Nutrient Deprivation. Springer, Cham, 2017, 1-17 p.

GÓMEZ-PINILLA, F.; Brain foods: the effects of nutrients on brain function. **Nature Reviews Neuroscience**, 9(7), 568-578 p., 2008.

GRADY, C. The cognitive neuroscience of ageing. **Nature Reviews Neuroscience**, 13(7), 491-505 p., 2012.

GREENWOOD, P.M.; PARASURAMAN, R. Normal genetic variation, cognition, and aging. **Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews**, 2(4), 278-306 p., 2003.

GUYATT, A.L.; RODRIGUEZ, S.; GAUNT, T.R.; *et al.* Early life adiposity and telomere length across the life course: a systematic review and meta-analysis. **Wellcome Open Research**, 2(1), 118 p., 2018.

HÄGG, S.; ZHAN, Y.; KARLSSON, R., *et al.* Short telomere length is associated with impaired cognitive performance in European ancestry cohorts. **Translational Psychiatry**, 7(4), e1100, 2017.

HARADA, C.N.; NATELSON LOVE, M.C.; TRIEBEL, K.L. Normal cognitive aging. **Clinics in Geriatric Medicine**, 29(4), 737-752 p., 2013.

HAWORTH, C.M.A.; WRIGHT, M.J.; LUCIANO, M.; *et al.* The heritability of general cognitive ability increases linearly from childhood to young adulthood. **Molecular Psychiatry**, 15, 1112-1120 p., 2010.

HOU, Y.; DAN, X.; BABBAR, M.; *et al.* Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. **Nature Reviews Neurology**, 15(1), 565-581 p., 2019.

HUANG, Y.; WU, C.; LIU, C.; *et al.* Association between the genetic variants of glutathione peroxidase 4 and severity of endometriosis. **Internacional Journal of Environmental Research and Public Health**, 17(14), 5089 p., 2020.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Projeção da população**. Rio de Janeiro, 2018.

IZQUIERDO I. **Memória**. 3ª edição, Porto Alegre: Artmed, 2018.

IZQUIERDO, I.; BEVILAQUA; L.R.; ROSSATO, J.I.; *et al.* Different molecular cascades in different sites of brain control consolidation. **Trends in Neuroscience**, 29(9), 496-505 p., 2006.

JAHN, H. Memory loss in Alzheimer's disease. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, 15(4), 445-454 p., 2013.

JIN, K. Modern biological theories of aging. **Aging and Disease**, 1(2), p. 72-74, 2010.

JIROUT, J.; LoCASALE-CROUCH, J.; TURNBULL, K.; *et al.* How lifestyle factors affect cognitive and executive function and the ability to learn in children. **Nutrients**, 11(8), 1-29 p., 2019.

KANG, D.; LEE, J.; WU, C.; *et al.* The role of selenium metabolism and selenoproteins in cartilage homeostasis and arthropathies. **Experimental & Molecular Medicine**, 52, 1198-1208 p., 2020.

KARUNASINGHE, N.; HAN, D.Y.; ZHU, S.; *et al.* Serum selenium and single-nucleotide polymorphisms in genes for selenoproteins: relationship to markers of oxidative stress in men from Auckland, New Zealand. **Genes & Nutrition**, 7(1), 179-190 p., 2011.

KHAL, V.S.F; DA SILVA, J. **Telomere length and its relation to human health**. In: Larramendy, M. (ed). *Telomeres - a complex end of a chromosome*. 1ed. Croatia: InTech Open, 163-186 p., 2016.

KELLEY, B.J.; PETERSEN, R.C. Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **Neurologic Clinics**, 25(3), 577-609 p., 2007.

KLOUBERT, V.; RINK, L. Zinc as a micronutrient and its preventive role of oxidative damage in cells. **Food & Function**, 6(10), 3195-204 p., 2015.

KNOPMAN, D.S.; PETERSEN R.C., Mild cognitive impairment and mild dementia: a clinical perspective. **Mayo Clinic Proceedings**, 89(10), 452- 59 p., 2014.

LABUNSKYY, V.M.; HATFIELD, D.L.; GLADYSHEV, V.N. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. **Physiological Reviews**, 94(3), 139-177 p., 2014.

LIGI, P. Diet, nutrition and telomere length. **Journal of Nutritional Biochemistry**, 22(10), 895-901 p. 2011.

LIGUORI, I.; RUSSO, G.; CURCIO, F.; *et al.* Oxidative stress, aging, and diseases. **Clinical Interventions in Aging**, 13(1), 757-772 p., 2018.

MAHONEY, E.R.; DUMITRESCU, L.; SETO, M.; *et al.* Telomere length associations with cognition depend on Alzheimer's disease biomarkers. **Alzheimer's & Dementia (New York, N.Y.)**, 5(1), 883-890 p., 2019.

MARCON, F.; SINISCALCHI, E.; CREBELLI, R.; *et al.* Diet-related telomere shortening and chromosome stability. **Mutagenesis**, 27(1), 49-57 p., 2012.

MARTIN, A.A.; DAVIDSON, T.L. Human Cognitive Function and the Obesogenic Environment. **Physiology & Behavior**, 185-193 p., 2014.

MÉPLAN, C.; DRAGSTED, L.O.; RAVN-HAREN, G.; *et al.* Association between polymorphisms in glutathione peroxidase and selenoprotein P genes, glutathione peroxidase activity, HRT use and breast cancer risk. **Plos One**, 8(9), 2013.

MÉPLAN, C.; HUGHES, D.J.; PARDINI, B.; *et al.* Genetic variants in selenoprotein genes increase risk of colorectal cancer. **Carcinogenesis**, 31(6), 1074-1079 p., 2010.

MERCADO-SÁENZ, S.; RUIZ-GOMES, M.; MORALES-MORENO, F.; *et al.* Cellular aging: theories and technological influence. **Brazilian archives of biology and technology**, 53(6), 1319-1322, 2010.

MOGHADASZADEH, B. & BEGGS A.H. Selenoproteins and their impact on human health through diverse physiological pathways. **Physiology (Bethesda)**, 21, 307-315 p., 2006.

MONTPETIT, A.J.; ALHAREERI, A.A.; MONTPETIT, M.; *et al.* Telomere length: a review of methods for measurement. **Nursing research**, 63(4), 289-299 p., 2014.

MYANT, N.B. Reelin and apolipoprotein E receptor 2 in the embryonic and mature brain: effects of an evolutionary change in the *apoER2* gene. **Proceedings of the Royal Society**, 277(1680), 345-351 p., 2010.

NEEDHAM, B.L.; FERNANDEZ, J.R.; LIN J.; *et al.* Socioeconomic status and cell aging in children. **Social Science & Medicine**, 74(12), 1948-51 p., 2012.

NEUMANN, L.T.V. Aging in Brazil. **The Gerontologist**, 58(4), 611-617 p., 2018.

OESEBURG, H.; DE BOER, R.A.; VAN GILST, W.H.; *et al.* Telomere biology in healthy aging and disease. **Pflugers Archiv: European journal of physiology**, 459(2), 259-268 p., 2010.

OMS, Organização Mundial de Saúde. **Relatório mundial de envelhecimento e Saúde, 2015**. Disponível em: <<https://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2015/10/OMS-ENVELHECIMENTO-2015-port.pdf>>. Acesso em: 21/09/2020.

ORNISH, D.; LIN, J.; DAUBENMIER, J.; *et al.* Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. **The Lancet Oncology**, 9(11), 1048-1057 p., 2008.

PARENTE, M.A.M.P. [e colaboradores]. **Cognição e envelhecimento**. 1ª edição, Porto Alegre: Artmed, 2006.

PABALAN, N.; THARABENJASIN, P.; NATPHOPSUK, S.; *et al.* Association of the selenoprotein 15-kDa (*SEP15*) polymorphisms with cancer risk: a meta-analysis. **Nutrition and Cancer**, 72(8), 1297-1306, 2020.

PETERSEN, R.C. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. **Archives of Neurology**, 56(3), 303-308 p., 1999.

RANDEL, E.R.; DUDAI, Y.; MAYFORD, M.R. The Molecular and Systems Biology of Memory. **Cell**, 157(1), 163-186 p., 2014.

RAYMAN, M.P. Selenium and human health. **The Lancet**, 9822(379), 1256-1268 p., 2012.

SALPEA, K.D.; TALMUD, P.J.; COOPER, J.A.; *et al.* Association of Telomere Length With Type 2 Diabetes, Oxidative Stress and UCP2 Gene Variation. **Atherosclerosis**, 209(1), 42-50 p., 2010.

SANCHEZ-VAZQUEZ, R.; GUÍO-CARRIÓN, A.; ZAPATERO-GAVIRIA A.; *et al.* Shorter telomere lengths in patients with severe COVID-19 disease. **Aging**, 13(1), 1-15 p., 2021

SHAMMAS, M.A. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolism Care**, 14(1), 28-34 p., 2011.

SHARMA, A.; PATNI, B.; SHANKHDHAR, D.; & SHANKHDHAR, S.C. Zinc - an indispensable micronutrient. **Physiology and Molecular Biology of Plants: an International Journal of Functional Plant Biology**, 19(1), 11-20 p., 2013.

SHEN, G.; GIRELLI, D.; LI, L.; *et al.* Multi-allelic haplotype association identifies novel information different from single-SNP analysis: A new protective haplotype in the *LRP8* gene is Against familial and early-onset CAD and MI. **Gene**, 521(1), 78-81, 2013.

SHEN, G.; GIRELLI, D.; LI, L.; *et al.* A novel molecular diagnostic marker for familial and early-onset cad and mi in the *LRP8* gene. **Circulation: Genomic and Precision Medicine**, 7(4), 514-520 p., 2014.

SHENKIN, A. Micronutrients in health and disease. **Postgraduate Medical Journal**, 82(971), 559-567 p., 2006.

SHU, Y.; WU, M.; YANG, S.; *et al.* Association of dietary selenium intake with telomere length in middle-aged and older adults. **Clinical Nutrition**, S0261-5614(20), 30037-6 p., 2020.

SMALL, G.W. What we need to know about age related memory loss. **BMJ (Clinical Research ed.)**, 324(7352), 1502-1505 p., 2002.

SPENCER, S.J.; KOROSI, A.; LAYÉ, S.; *et al.* Food for thought: how nutrition impacts cognition and emotion. **NPJ Science of Food**, 1(7), 1-8 p., 2017.

SPENCER, S.; KOROSI, A.; LAYÉ, S.; *et al.* Food for thought: how nutrition impacts cognition and emotion. **NPJ Science of Food**, 7(1), 2017.

SRINIVAS, N.; RACHAKONDA, S.; KUMAR, R. Telomeres and telomere length: a general overview.

STARKWEATHER, A.R.; ALHAEERI, A.A.; MONTPETIT, A.; *et al.* An integrative review of factors associated with telomere length and implications for biobehavioral research. **Nursing Research**, 63(1), 36-50 p., 2014.

STEINBRECHER, A.; MÉPLAN, C.; HESKETH, J.; *et al.* Effects of selenium status and polymorphisms in selenoprotein genes on prostate cancer risk in a prospective study of european men. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, 19(11), 2958-2968 p., 2010.

TIAN, Y.; WANG, S.; JIAO, F.; *et al.* Telomere length: a potential biomarker for the risk and prognosis of stroke. **Frontiers in Neurology**, 10(624), 2019.

TINGGI U. Selenium: its role as antioxidant in human health. **Environmental Health and Preventive Medicine**, 13(2), 102-108 p., 2008.

TELESE, F., MA, Q.; PEREZ, P.M.; *et al.* *LRP8*-reelin-regulated neuronal enhancer signature underlying learning and memory formation. *Neuron*, 86(3), 696-710 p., 2015.

TOEPPER, M. Dissociating normal aging from alzheimer's disease: a view from cognitive neuroscience. **Journal of Alzheimer's Disease**, 57(2), 331-352 p., 2017.

TULVING, E. **Concepts of Memory**. In: Tulving E., Craik F.I.M., editors. *The Oxford Handbook of Memory*. New York: Oxford University Press, Inc; 2000, 33-43 p.

VAUZOUR, D.; CAMPRUBI-ROBLES, M.; MIQUEL-KERGOAT, S.; *et al.* Nutrition for the ageing brain: towards evidence for an optimal diet. **Ageing Research Reviews**, 35, 222-240 p., 2017.

VIDAČEK, N.Š.; NANIĆ, L.; RAVLIĆ, S.; *et al.* Telomeres, nutrition, and longevity: can we really navigate our aging? **Journals of Gerontology: Biological Sciences**, 73(1), 39-47 p., 2017.

Von ZGLINICKI, T. Oxidative stress shortens telomeres. **Trends in Biochemical Sciences**, 27(7), 339-344 p., 2002.

WANG, X.; SUNDQUIST, K.; HEDELIUS, A.; *et al.* Leukocyte telomere length and depression, anxiety and stress and adjustment disorders in primary health care patients. **BMC Psychiatry**, 17(1), 148-158 p., 2017.

WANG, C.; ZHANG, R.; CHEN, N.; *et al.* Association between glutathione peroxidase-1 (GPX1) Rs1050450 polymorphisms and cancer risk. **International Journal of Clinical & Experimental Pathology**, 10(9), 9527-9540 p., 2017.

WHO, World Health Organization. **Dementia**. 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia#:~:text=Worldwide%2C%20around%2050%20million%20people,60%E2%80%9370%25%20of%20cases.>>. Acesso em: 12/10/2020.

YAFFE, K.; LINDQUIST, K.; KLUSE, M.; *et al.* Telomere length and cognitive function in community-dwelling elders: findings from the Health ABC Study. **Neurobiology of Aging**, 32(11), 2055-2060 p., 2011.

YE, J.; RENAULT, V.; JAMET, K.; *et al.* Transcriptional outcome of telomere signalling. **Nature Reviews Genetics**, 15, 491-503 p., 2014.

ZHANG, J-X.; WANG, Z-M.; ZHANG, J-L.; *et al.* Association of glutathione peroxidase-1 (GPx-1) rs1050450 Pro198Leu and Pro197Leu polymorphisms with cardiovascular risk: a meta-analysis of observational studies. **Journal of Geriatric Cardiology**, 11(2), 141-150 p., 2014.

ZHONGLIN, C.; JIANZHONG, Z.; HONGJUN, L. Selenium, aging and aging-related diseases. **Aging Clinical and Experimental Research**, 8(1), 1035-1047 p., 2018.

## 6 ARTIGO CIENTÍFICO

**Telomere length and cognitive function in mature and elderly adults.**

Manuscrito em preparação a ser submetido ao periódico *Journal of Aging and Health*.

Fator de impacto: 3.213

**Title:** Telomere length and cognitive function in mature and elderly adults.

**Authors:** Lariana Almeida Szczesny<sup>1</sup>, Tatiane Jacobsen da Rocha<sup>3</sup> and Marilu Fiegenbaum<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciência da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>2</sup> Departamento de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>3</sup> Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

**\*Corresponding author:** Marilu Fiegenbaum

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – Departamento de Ciências Básicas da Saúde – Genética Humana

Sarmento Leite 245/403

Postal Code: 90050-170 – Porto Alegre, RS

Phone: +55 51 33038773

[mariluf@ufcspa.edu.br](mailto:mariluf@ufcspa.edu.br)

Brief running headline: Telomere length and cognitive function.

**Title:** Telomere length and cognitive function in mature and elderly adults.

**Abstract:**

**Objectives:** Investigate the association between telomere length, selenium concentration, genetic variants in selenoproteins, and human memory. **Methods:** Cross-sectional study composed of 456 individuals, to assess the neurological status and assess visual and verbal memory specific questionnaires were used and the same for assess daily activities. Genotyping of the polymorphisms and telomere length analysis were performed through qPCR in real time. **Results:** Positive correlation was observed between long-term verbal memory and telomere length ( $p=0.037$ ). Individuals who engage in more intellectual activities, any age, have greater telomere length ( $p=0.013$  before 40 years old;  $p=0.009$  after 40 years old). **Discussion:** Our findings indicate that the longer the telomere length, the better the long-term verbal memory, and longer telomeres were associated with individuals engaged in intellectual activities at any age. The evidences in our study suggests that telomere length may be associated with cognitive performance and possibly influence the development of neurological diseases.

**Keywords:** selenium, cognitive function, memory, telomere.

## 1. Introduction

Memory, the neurocognitive capacity to encode, store and retrieve information (Tulving, 2000) is a complex system involving different brain regions, in addition to being considered one of the most important among all cognitive functions (Baddeley et al., 2010). Memory decline, decreased conceptual reasoning and processing speed of cognitive activities, mild cognitive impairment (MCI), and Alzheimer's disease (AD) are common age-associated cognitive changes, which negatively affect the daily activities of the elderly (Harada et al. 2013; Rocha et al. 2018; Small, 2002; Sousa & Salgado, 2015). Some specific nutrients (Gómez-Pinilla, 2008; Spencer, 2017), as well as environmental exposures (Berman et al., 2008; Ertel et al., 2008; Lindstrom et al., 2005), may be beneficial for cognitive development and maintenance. According to Lindstrom *et al.* (2005) leisure activities are related to cognitive function, these activities can be divided into: passive (watching television, going out with friends), intellectual (reading, studying, doing puzzles) and physical (walking, play sports).

Telomeres, regions at the ends of chromosomes, have a structure that serves to prevent chromosomal instability and their shortening is related to normal chronological aging, oxidative stress, and various health conditions such as cognitive decline and Alzheimer's disease (Mahoney et al., 2019; Shamma, 2011; Yaffe et al., 2011). Exposure to several external factors can influence its length, and diet is an important factor in maintaining telomeres and can be used to prevent DNA damage and to prevent diseases related to aging (Needham et al., 2012).

Selenium (Se) is an essential micronutrient, supports various important cellular and organismal functions, and plays an important role in the body and the central nervous system (CNS) through selenoproteins, which have direct and indirect antioxidant effects, reducing damage to DNA and prolonging the maintenance of telomere length,

important functions in combating aging and preventing diseases related to aging (Labunskyy et al., 2014; Rocha et al., 2018; Zhonglin et al., 2018). The Se is an important factor to minimize cognitive decline, however, its dose-response relationship is non-linear, suggesting that both the deficiency and the excess of its intake may present adverse neurobehavioral results (Gashu & Stoecker, 2017; Rayman, 2012; Zhonglin et al., 2018).

Although evidence makes associations between cognitive decline and telomere length, there are currently few studies in the literature that address this issue. Therefore, the present study is the pioneer in investigating the association of telomere length with human memory, serum selenium levels and genetic polymorphisms in the gene association for selenoproteins in mature and elderly adults in southern Brazil.

## **2. Material and methods**

### *2.1. Study population and design*

The present study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA) (CAAE 51509515.9.0000.5345) and all participants signed the consent form.

This study is a cross-sectional study composed of men and women, 456 individuals in total, with a minimum age of 50 years according to the inclusion criteria for memory decline associated with age, as determined by the National Institute of Mental Health (NIMH) (Emery, 2011) and absence of any neurological or psychological illness such as depression or psychosis. The volunteers were recruited through advertisements and interviewed at Feevale University (2006-2011) and Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (2010-2015) (Rio Grande do Sul, Brazil). Individuals who used anxiolytics drugs and/or had changes in cognitive tests were excluded.

To assess the neurological condition of the participants and exclude those who indicated symptoms of neurological diseases, the Beck Depression and Anxiety Inventory and the Lipp Stress Inventory (Vignola & Tucci, 2012) were used. Volunteers were excluded if they presented a lower estimate of intellectual function (IQ)  $\leq 70$ . Evaluations of verbal and visual memory were performed using the Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) (Wechsler, 1987). This test allows the evaluation of 4 types of episodic memory: short-term visual memory, long-term visual memory, short-term verbal memory, and long-term verbal memory. To assess verbal learning and the ability to store new information, we used the Rey Verbal Learning Test (Malloy-Diniz et al. 2007). Scores were recorded as a function of age as in the WMS-R testing battery. For each test, the final data were transformed into standard deviations of the mean as a function of age, resulting in a range from  $-4$  to  $+4$ . To evaluate the association of telomere length with memory or cognitive loss, we analyzed the phenotypes as follows: 1) each memory as a quantitative trait; 2) presence of deficit on a specific memory (cognitive loss concerning each evaluated memory was determined when the score was  $\leq -1$  standard deviation below the mean values normalized for age according to WMS-R testing battery); 3) presence of MCI (subjects with two or more scores  $\leq -1$  in the evaluated memories). The diagnosis of MCI was also based on neuropsychological evaluations that included cognitive alteration but not dementia, and evidence of cognitive loss was verified by subjective interviews and by objective evaluations, such as evaluations of the preservation of activities of daily living.

To assess the leisure activities performed daily by the individuals, the questionnaire described by Lindstrom et al. (2005) was used, within two distinct periods of life (young adults and adults over 40 years of age). The activities are listed and organized into

three groups (passive, intellectual, and physical), and for each activity, the volunteer is asked to report the number of hours spent per week with each activity.

All tests were performed by psychology students, previously trained and supervised by psychologists.

## 2.2. Molecular analysis

Blood collection was performed after cognitive assessment by professionals trained at Feevale (technician at the Biomedicine laboratory) and at UFCSPA (responsible biomedical). The extraction of genomic DNA from peripheral blood was using the *salting-out* method (Lahiri & Numberger, 1991), and the isolated DNA was quantified using a Biospec® Nano spectrophotometer to obtain the final concentration of 10 ng/μL.

Polymorphisms of *GPX1* (rs1050450), *GPX4* (rs713041), *SEP15* (rs5859, rs561104), *SEPP1* (rs7579; rs387789, rs3737983), and *LRP8* (rs2297660, rs5174) genes were genotyped with the use of TaqMan Genotyping Master Mix and TaqMan SNP Genotyping assays (Applied Biosystems®). For each reaction plate, samples (genomic DNA) and control (all reagents without genomic DNA) were included.

Telomere length was measured on genomic DNA using real-time PCR as described by Cawthon (2009). This method measures the replicate copy number concentrations of telomeres (T) and a single-copy gene (Ribosomal Protein Large PO - RPLPO) as reference (S), for each sample.

The qPCRs were performed separately for the T and S reactions on 48 and 96 well-paired plates (Applied Biosystems, CA, USA). The total volume of the reaction was 10 μL, containing 10 ng of genomic DNA, and Sybr Green PCR Kit (Qiagen, Valencia,

CA, USA) was used as master mix. Telomere to S ratio (T/S) was normalized as follows:  $[2^{CT(\text{telomeres})}/2^{CT(\text{single\_copy\_gene})}] = 2^{-\Delta CT}$ .

Calibration curve of DNA reference sample (64-0.25 ng in 2-fold dilutions) was included for each measurement as standard, to control the day-to-day variables. A standard curve with linearity  $r^2 > 0.98$  was accepted. For the quality control, all the samples were executed in duplicate and verified for agreement between the values in duplicate. Samples that presented high variation ( $>10\%$ ) were reanalyzed. The intra-assay coefficient of variation between the duplicate was 1.5% and the coefficient of inter-assay variation between the plates was 3.7%, which supports the power of this procedure. The qPCR plates containing the telomere and normalizing gene primers were run on the same day to avoid thawing cycles.

### *2.3 Selenium concentration*

For the analysis of Se, blood was stored in metal-free tubes (BD Vacutainer, Trace Elements Serum) collected after cognitive assessments. An outsourced laboratory, located in Porto Alegre, it was responsible for the analyses. Blood was allowed to clot at room temperature for 30 min according to the manufacturer's instructions. Once the blood had clotted completely, it was centrifuged for 10 min at 2,500 rpm. After centrifugation, the serum was fractionated into specific transport tubes and frozen at  $-80^\circ\text{C}$  until the completion of concentration measurements. The samples were sent to a third-party laboratory that analyzed the samples using standardized methods, as previously described (Jacobson & Lockitch, 1988). Se concentration was measured for atomic absorption spectrometry in a graphite furnace, with a linearity of 40  $\mu\text{g/dL}$ , standard curve from 4 to 40  $\mu\text{g/dL}$ , and a detection limit of 0.1  $\mu\text{g/dL}$ . Serum reference values were 4.6–14.3  $\mu\text{g/dL}$  for selenium (Wu & Tietz, 2006). A Se level below the cutoff concentrations was considered low, levels between the reference values were

considered normal. These cutoff points were established in order to determine differences in serum concentrations between genotype groups on memory scores.

#### *2.4. Statistical analysis*

The results were entered into a database, and the statistical package SPSS® version 19.0 was used to perform the analyses. Continuous variables were expressed as the mean  $\pm$  standard deviation or percentages. Allele frequencies were estimated by gene counting. The agreement of genotype frequencies with Hardy–Weinberg equilibrium expectations was tested using chi-square tests. After adjustment for sex and age through linear regression, telomere length was compared among genotypes by Student's t test or ANOVA.

Pearson correlation was used to associate relative telomere length (T/S ratio) according memory and intensity of activities (intellectual, passive and physical). Chi-square and a p-value  $<0.05$  was considered significant for all analyses.

### **3. Results**

A total of 456 individuals were included in this study, sociodemographic information, memory, and lifestyle characteristics are described in Table 1. Mild cognitive impairment was observed in 33.6% of the sample.

No significant association was observed between telomere length and memory deficits or the presence of mild cognitive decline (MCI) (data not shown). Table 2 describes the correlation between the types of memory evaluated and telomere length, a positive correlation was observed between long-term verbal memory and telomere length ( $r = 0.125$ ,  $p = 0.037$ ). There was no correlation between other memories and telomere length.

The mean telomere length according to the genotypes of the polymorphisms investigated is shown in Table 3. Among the variants analyzed, only the rs5859 (*SEP15*) polymorphism was associated with mean telomere length (GG:  $0.55 \pm 1.06$ ; GA:  $0.33 \pm 0.97$ ; AA:  $0.31 \pm 0.78$ ,  $p = 0.047$ ). However, after correction for multiple comparisons, the p-value was not statistically significant. Selenium levels were not correlated with telomere size ( $r = 0.165$ ,  $p = 0.067$ ) (data not shown).

Table 4 shows the correlations between telomere length and intellectual, passive and physical activity intensities. Individuals who engage in more intellectual activities, at any age, have greater telomere length ( $r = 0.148$ ,  $p = 0.013$  before 40 years old;  $r = 0.156$ ,  $p = 0.009$  after 40 years old).

#### **4. Discussion**

With the aging of the population, one of the main complaints is related to memory difficulties and cognitive decline (Grady, 2012; Harada et al., 2013; Parente, 2006). Over the years, cell aging is also observed, which has telomere size as a biological marker, as its length gradually shortens at each cell division. Furthermore, during aging, there is an accumulation of molecular damage that can increase the risk of developing age-related health conditions such as Alzheimer's Disease (AD) and memory and cognitive deficits (Blasco, 2005; DiLoreto & Murphy, 2013; Flint & Tadi, 2020; Hou et al., 2019; Oeseburg et al., 2010).

In this study, we investigated the association of telomere length with human memory, serum selenium levels, genetic polymorphisms in gene encoding for selenoproteins and types of activities in mature and elderly adults in southern Brazil. Our main findings indicate that telomere length is positively correlated with: (1) long-term verbal memory, and (2) intellectual activities.

Long-term verbal memory is the individual's ability to recall older facts and events (Oliveira, 2007; Weschler, 1987), being a type of episodic memory related to the memory of past experiences and is sensitive to the effects of age, in addition to being very impaired in the disease of Alzheimer's (Da Rocha et al., 2018; Parente, 2007; Tromp et al., 2015).

Our findings indicate that the longer the telomere length, the better the long-term verbal memory of the individuals studied. Although not with the same methodological approach, Czepielewski et al. (2018) in a sample of 112 participants, observed results indicating that telomere length decreased in patients with schizophrenia when compared to their healthy controls, in addition to having a worse episodic memory performance. Levstek et al. (2021) found a significant difference in telomere size in individuals with Parkinson's disease when compared to patients without dementia, providing evidence that longer telomeres decrease the chances of developing dementia. Recent studies have shown associations between shorter telomere length and increased risk for Alzheimer's disease (Forero et al., 2016; Guo & Hu, 2019; Madrid et al., 2020; Zhan et al., 2015). And Fani et al. (2020) obtained opposite results, it was observed that both shorter and longer telomeres were significantly associated with increased risk for dementia, specifically AD.

Selenium, through selenoproteins, has an antioxidant effect besides to reducing DNA damage and prolonging telomere length maintenance. It is an important contributor to cognitive decline due to its role in reducing oxidative stress (Gashu & Stoecker, 2017; Rayman, 2012; Da Rocha et al., 2018; Zhonglin et al., 2018). Unlike our results, which found no association between selenium concentration and telomere size, Shu et al. (2020), in a population of middle-aged and elderly adults in America, noting in their results that increased dietary selenium intake was associated with greater telomere

length. In our study, the rs5859 (SEP15) variant was positively associated with telomere size, however, after correction for multiple comparisons, the p-value was not statistically significant. Not with the same polymorphisms studied in our research, Han et al. (2021) sought the correlation between telomere length and polymorphisms in the *ADIPOQ*, *SIRT1*, and *FOXO3A* genes with lifestyle-related diseases in a Japanese population. In their results, they also do not reduce telomere length differences by genotypes. Mirabello et al. (2011), comparing telomere size and genetic variants in telomere biology genes, found an association between four genes (*MEN1*, *MRE11A*, *RECQL5*, and *TNKS*) and telomere length.

The cognitive decline during aging can negatively impact the lives of older adults (Murman, 2015), Yaffe et al. (2011) in their study, in a cohort of elderly people without dementia, found that telomere length is associated with cognitive decline. The practice of intellectual activities (reading, playing musical instruments, and doing crafts), physical activities (exercise), and social activities (social work, visiting friends and family), which are cognitively engaging activities, can provide a greater probability of the individual maintaining better cognitive performance and a lower probability of developing dementia (Lindstrom et al., 2005; Weaver, & Jaeggi, 2021).

In the present study, evidence was found that individuals who practice more intellectual activities have longer telomeres, but it is not a direct association. Several studies suggest a protective effect for cognitive decline and the risk of dementia through exercise and physical activity (Blodell et al., 2014; Laurin et al., 2001; Sabia et al., 2017) and a North American sample demonstrated that regular activities are responsible for significantly longer telomeres (Tucker, 2017). Not with the same methodology, Kingma et al. (2012) observed results that support their hypothesis that low intelligence is associated with shorter telomere length and almost 40% of this

association can be explained by a not-so-healthy lifestyle, suggesting low intelligence as a risk factor for biological aging.

Thus, the evidence found in our study suggests that telomere length may be associated with cognitive performance and possibly influence the development of neurological diseases. Furthermore, longer telomeres were associated with individuals engaged in intellectual activities at any age (before and after 40 years of age).

The present study, in addition to being the first to study these associations and find interesting results, has some limitations. The main one is that the study is not a follow-up study, so we cannot know for sure whether telomere length is influenced by intellectual activities or whether individuals with longer telomeres tend to practice this type of task more. It is also important to mention the various polymorphisms in the telomerase enzyme and SNPs involved in oxidative stress that can interact with each other or with other SNPs present in the body. And memory bias in the tests, as the individuals who described the amounts and activities performed.

Nevertheless, this article is the pioneer in finding these associations between telomere length and cognitive performance. However, given the advance of population aging and its close correlation with telomere length, further studies are needed to improve the understanding of these findings.

## **5. Conclusion**

Telomere length was associated with long-term verbal memory and also the practice of intellectual activities (before and after the age of 40) in a sample of mature and elderly adults in southern Brazil, suggesting that longer telomeres are beneficial for decline cognitive.

## **6. Funding**

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## **7. Conflict of interest**

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

**Table 1:** Characteristics of the studied sample.

Characteristics	
n	456
Age (years)	63.2 ± 7.7
Sex (% women)	82.2
Years of education	10.5 ± 4.8
Hormonal replacement therapy, women only (%)	20.2
Cigarette smoking (%)	
Never	64.5
Past	26.8
Current	3.7
Memory deficit	
Short-term verbal memory (%)	24.4
Long-term verbal memory (%)	28.4
Short-term visual memory (%)	20.2
Long-term visual memory (%)	19.3
Mild cognitive impairment (%)	33.6

The values shown are the mean ± standard deviation or numbers and percentages in parentheses.

**Table 2:** Correlation between telomere length and memory.

	Short-term visual memory	Long-term visual memory	Short-term verbal memory	Long-term verbal memory	Verbal Learning Memory
r	0.023	0.059	0.104	0.125	-0.087
p	0.702	0.327	0.084	<b>0.037*</b>	0.146

\* p significant value. r = Pearson correlation. Pearson correlation adjusted by sex and age.

**Table 3:** Telomere length according to the genotypes of the investigated genes.

SNPs (genes)	Telomere length
<b>rs1050450 (GPX1)</b>	
AA	-0.45 ± 1.07
AT	-0.27 ± 0.95
TT	-0.19 ± 1.04
p	0.192
<b>rs713041 (GPX4)</b>	
CC	-0.42 ± 1.02
CT	-0.36 ± 1.02
TT	-0.18 ± 1.00
p	0.244
<b>rs5859 (SEP15)</b>	
GG	-0.56 ± 1.06
GA	-0.32 ± 0.97
AA	0.31 ± 0.78
p	<b>0.047*</b>
<b>rs561104 (SEP15)</b>	
CC	-0.55 ± 1.27
CT	-0.57 ± 1.09
TT	-0.35 ± -0.99
p	0.371
<b>rs7579 (SEPP1)</b>	
CC	-0.27 ± 1.01
CT	-0.37 ± 1.04

TT	-0.57 ± 1.29
p	0.380
<b>rs387789 (SEPP1)</b>	
CC	-0.39 ± 1.11
CT	-0.39 ± 1.04
TT	-0.49 ± 1.08
p	0.884
<b>rs3737983 (SEPP1)</b>	
GG	-0.42 ± 0.90
AG	-0.44 ± 1.01
AA	-0.49 ± 1.13
p	0.950
<b>rs2297660 (LRP8)</b>	
GG	-0.39 ± 0.88
GT	-0.46 ± 1.04
TT	-0.37 ± 1.10
p	0.867
<b>rs5174 (LRP8)</b>	
CC	-0.39 ± 0.91
CT	-0.48 ± 1.01
TT	-0.28 ± 1.16
p	0.601

---

Telomere length values were expressed as mean ± standard deviation. ANOVA adjusted by sex and age.

**Table 4:** Correlation between telomere length and intensity of passive, intellectual, and physical activity.

	Before 40 years			After 40 years		
	Passive	Intellectual	Physical	Passive	Intellectual	Physical
r	0.025	0.148	-0.039	0.110	0.156	-0.019
p	0.678	<b>0.013*</b>	0.510	0.066	<b>0.009*</b>	0.751

\* p significant value. r = Pearson correlation. Pearson correlation adjusted by sex and age.

## References

- Baddeley AD, Eysenck MW, Anderson MC. Memória. 1ª edition, Porto Alegre: Artmed, 2010.
- Berman MG, Jonides J, Kaplan S. The Cognitive benefits of interacting with nature. *Psychological Science*. 2008; 19: 1207-1212. doi: 10.1111 / j.1467-9280.2008.02225.x.
- Blasco MA. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. *Nature Reviews – Genetics*. 2005; 6: 611-622. doi: 10.1038 / nrg1656.
- Blondell SJ, Hammersley-mather R, Veerman JL. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health*. 2014; 14: 1-12. doi: 10.1186/1471-2458-14-510.
- Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Research*. 2009; 37:e21. doi: 10.1093/nar/gkn1027.
- Czepielewski LS, Massuda R, Panizzutti B, Grun LK, Barbé-Tuana FM, Teixeira AL, Barch DM, Gama CS Gama. Telomere length and CCL11 levels are associated with gray matter volume and episodic memory performance in schizophrenia: evidence of pathological accelerated aging. *Schizophrenia Bulletin*. 2018; 44: 158-167. doi: 10.1093/schbul/sbx015.
- Da Rocha TJ, Alves MS, Guisso CC, de Andrade FM, Camozzato A, de Oliveira AA, Fiegenbaum M. Association of GPX1 and GPX4 polymorphisms with episodic memory and Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*. 2018; 666: 32-37. doi: 10.1016 / j.neulet.2017.12.026.

- De Sousa AB, Salgado TDM. Memória, aprendizagem, emoções e inteligência. *Revista Liberato*, 2015; 16: 141-151.
- DiLoreto R & Murphy CT. The cell biology of aging. *Molecular Biology of the Cell*. 2015; 26: 4524-4531. doi: 10.1091 / mbc.E14-06-1084.
- Emery VOB. Alzheimer disease: are we intervening too late? *Journal of Neural transmission (Vienna,1996)*. 2011; 118: 1361-78. doi: 10.1007/s00702-011-0663-0.
- Ertel KA, Glymour MM, Berkman LF. Effects of social integration on preserving memory function in a nationally representative us elderly population. *American Journal of Public Health*. 2008; 98: 1215-1220. doi: 10.2105 / AJPH.2007.113654.
- Fani L, Hilal S, Sedaghat S, Broer L, Licher S, Arp PP, Van Meurs JBJ, Ikram MK, Ikram MA. Telomere length and the risk of alzheimer's disease: the rotterdam study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020; 73: 707-714. doi: 10.3233 / JAD-190759.
- Flint B, Tadi P. Physiology, Aging. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
- Forero DA, González-Giraldo Y, López-Quintero C, Castro-Veiga LJ, Barreto GE, Perry G. Meta-analysis of telomere length in alzheimer's disease. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2016; 71: 1069-1073. doi: 10.1093/gerona/glw053.
- Gashu D, Stoecker BJ. Selenium and Cognition: Mechanism and Evidence. In: Preedy V., Patel V. (eds) *Handbook of Famine, Starvation, and Nutrient Deprivation*. Springer, Cham, 2017, 1-17.
- Gómez-Pinilla F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008; 9: 568-578. doi: 10.1038 / nrn2421.

Gou Y & YU H. Leukocyte telomere length shortening and alzheimer's disease etiology. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019; 69: 881-885. doi: 10.3233/JAD-190134.

Grady C. The cognitive neuroscience of ageing. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012; 13: 491-505. doi: 10.1038/nrn3256.

Han X, Kubota R, Tanaka KI, Hayashi H, Seki M, Sakai N, Kawaguchi-Ihara N, Arakawa K, Murohashi I. The correlation of salivary telomere length and single nucleotide polymorphisms of the ADIPOQ, SIRT1 and FOXO3A genes with lifestyle-related diseases in a Japanese population. *Plos One*. 2021; 16: e0243745. doi: 10.1371 / journal.pone.0243745.

Harada CN, Love NMC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2013; 29: 737-752. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.002.

Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG, Croteau DL, Bohr VA. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*. 2019; 15: 565-581. doi: 10.1038/s41582-019-0244-7.

Jacobson BE, Lockitch G. Direct determination of selenium in serum by graphite-furnace atomic absorption spectrometry with deuterium background correction and a reduced palladium modifier: age-specific reference ranges. *Clinical Chemistry*. 1988; 34:709–14.

Kingma EM, De Jonge P, Van der Harst P, et al. Ormel J, Rosmalen JGM. The association between intelligence and telomere length: a longitudinal population based study. *Plos One*. 2012; 7: e49356. doi: 10.1371 / journal.pone.0049356.

Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiological reviews*. 2014; 94: 739-777. doi: 10.1152 / physrev.00039.2013.

Lahiri DK, Numberger JI. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Research*. 1991; 19: 5444. doi: 10.1093 / nar / 19.19.5444.

Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Archives of Neurology*. 2001; 58: 498-504. doi: 10.1001/archneur.58.3.498.

Levstek T, Redenšek S, Trošt M, Dolžan V, Podkrajšek KT. Assessment of the telomere length and its effect on the symptomatology of parkinson's disease. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10: 137. doi: 10.3390 / antioxidants10010137.

Lindstrom HA, Fritsch T, Petot G, Smyth KA, Chen CH, Debanne SM, Lerner AJ, Friedland RP. The relationships between television viewing in midlife and the development of Alzheimer's disease in a case-control study. *Brain and Cognition*. 2005; 58: 157–165. doi: 10.1016 / j.bandc.2004.09.020.

Madrid AS, Rasmussen KL, Rode L, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Observational and genetic studies of short telomeres and Alzheimer's disease in 67,000 and 152,000 individuals: a Mendelian randomization study. *European Journal of Epidemiology*. 2020; 35: 147-156. doi: 10.1007 / s10654-019-00563-w.

Mahoney ER, Dumitrescu L, Seto M, Nudelman KNH, Buckley RF, Gifford KA, Saykin AJ, Jefferson AJ, Hohman TJ. Telomere length associations with cognition depend on Alzheimer's disease biomarkers. *Alzheimer's & Dementia (New York, N.Y.)*. 2019; 5: 883-890. doi: 10.1016 / j.trci.2019.11.003.

Malloy-Diniz LF, Parreira VA, De Sena L, Gazinelli R, Fuentes D, Salgado JV. al. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population, *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2007; 29: 324-329. doi: 10.1590/S1516-44462006005000053.

Mirabello L, Yu K, Kraft P, De Vivo I, Hunter DJ, Prescott J, Wong JYY, Chatterjee N, Hayes RB, Savage SA. The association of telomere length and genetic variation in telomere biology genes. *Human Mutation*. 2011; 31: 1050–1058. doi: 10.1002 / humu.21314.

Murman DL. The impact of age on cognition. *Seminars in Hearing*. 2015; 36: 111-121. doi: 10.1055 / s-0035-1555115.

Oeseburg H, De Boer RA, Van Gilst WH, Van der Harst, P. Telomere biology in healthy aging and disease. *Pflugers Archiv: European journal of physiology*. 2010; 459: 259-268. doi: 10.1007 / s00424-009-0728-1.

Oliveira A. *Memória: Cognição e Comportamento*. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2007.

Parente MAMP [e colaboradores]. *Cognição e envelhecimento*. 1ª edição, Porto Alegre: Artmed, 2006.

Sabia S, Dugravot A, Dartigues JF, Abell J, Elbaz A, Kivimäki M, Singh-Manoux A. Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia: 28 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ*. 2017; 357: 1-12. doi: 10.1136/bmj.j2709.

Small GW. What we need to know about age related memory loss. *BMJ (Clinical Research ed.)*. 2002; 324: 1502-1505. doi: 10.1136 / bmj.324.7352.1502.

Tromp D, Dufour A, Lithfous S, Pebayle T, Després O. Episodic memory in normal aging and Alzheimer disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Research Reviews*. 2015; 24: 232-262. doi: 10.1016 / j.arr.2015.08.006.

Tucker LA. Physical activity and telomere length in U.S. men and women: An NHANES investigation. *Preventive Medicine*. 2017; 100: 145-151. doi: 10.1016 / j.ypped.2017.04.027.

Tulving E. Concepts of Memory. In: Tulving E., Craik F.I.M., editors. *The Oxford Handbook of Memory*. New York: Oxford University Press, Inc; 2000, 33-43.

Rayman MP. Selenium and human health. *The Lancet*. 2012; 9822: 1256-1268. doi: 10.1016 / S0140-6736 (11) 61452-9.

Shammas MA. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolism Care*. 2011; 14: 28-34. doi: 10.1097 / MCO.0b013e32834121b1.

Shu Y, Wu M, Yang S, Wang Y, Li H. Association of dietary selenium intake with telomere length in middle-aged and older adults. *Clinical Nutrition*. 2020; 39: 3086-3091. doi: 10.1016/j.clnu.2020.01.014.

Spencer SJ, Korosi A, Layé S, Shukitt-Hale B, Barrientos RM. Food for thought: how nutrition impacts cognition and emotion. *NPJ Science of Food*. 2017; 1: 1-8. doi: 10.1038/s41538-017-0008-y.

Vignola RCB, Tucci AM. Adaptation and validation of the depression, anxiety and stress scale (DASS) to Brazilian Portuguese. *Journal of Affective Disorders*. 2014; 155: 104-109. doi: 10.1016/j.jad.2013.10.031.

Weaver NA, Jaeggi SM. Activity engagement and cognitive performance amongst older adults. *Frontiers in Psychology*. 2021; 12: 620867. doi: 10.3389/fpsyg.2021.620867.

Weschler D. *Weschler Memory Scale - Revised Manual*. The Psychological Corporation, San Antonio, 1987.

Wu AHB, Tietz NW. *Clinical guide to laboratory tests*. WB Saunders, 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2006.

Yaffe K, Lindquist K, Kluse M, Cawthon R, Harris T, Hsueh WC, Simonsick EM, Kuller L, Li R, Ayonayon HN, Rubin SM, Cummings SR. Telomere length and cognitive

function in community-dwelling elders: findings from the Health ABC Study. *Neurobiology of Aging*. 2011; 32: 2055-2060. doi: 10.1016 / j.neurobiolaging.2009.12.006.

Zhan Y, Song C, Karlsson R, Tillander A, Reynolds CA, Pedersen NL, Hägg S. Telomere length shortening and alzheimer disease--a mendelian randomization study. *JAMA Neurology*. 2015; 72: 1202-1203. doi: 10.1001 / jamaneurol.2015.1513.

Zhonglin C, Jianzhong Z, Hongjun L. Selenium, aging and aging-related diseases. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2018; 8: 1035-1047. doi: 10.1007 / s40520-018-1086-7.

## 7 CONCLUSÃO

Juntamente com o envelhecimento populacional, as queixas sobre o desenvolvimento cognitivo vêm sendo recorrentes.

Com o intuito de buscar possíveis prevenções para doenças ocasionadas pelo envelhecimento e/ou proporcionar uma velhice com maior qualidade de vida, o presente trabalho investigou a associação entre o tamanho dos telômeros, a concentração de selênio, variantes genéticas em genes relacionados com a cognição e a memória humana.

De todos os polimorfismos estudados apenas um foi correlacionado positivamente com o tamanho do telômero, o rs5859 (*SEP15*), porém após a correção para comparações múltiplas, o valor p não foi estatisticamente significativo. Diferente do esperado, não houve nenhuma correlação significativa entre o comprimento do telômero e as demais variantes genéticas e nem com as concentrações de selênio.

Quando comparado o tamanho do telômero com a função cognitiva, nossos resultados indicam uma associação positiva entre o comprimento dos telômeros com a memória verbal tardia e com atividades intelectuais em qualquer idade.

Dessa maneira, com base nos nossos achados podemos sugerir que indivíduos que praticam mais atividades intelectuais, em qualquer faixa etária, possuem maior comprimento dos telômeros. E, a partir das evidências encontradas, podemos sugerir que quanto maior o comprimento do telômero é indicativo de que a memória verbal tardia é melhor. Assim, telômeros mais longos parecem possuir um efeito benéfico para o declínio cognitivo.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo obteve resultados interessantes, sugerindo uma associação entre o tamanho dos telômeros e a função cognitiva. Desta maneira, pode-se destacar a importância da prática de atividades intelectuais para tentar “retardar” o envelhecimento celular, já que foi observado maiores comprimentos de telômeros nestes indivíduos.

Porém, o estudo apresenta algumas limitações. Sendo o principal deles o não acompanhamento destes indivíduos, para compreender se as atividades intelectuais que proporcionam maiores telômeros ou indivíduos com maiores telômeros praticam mais atividades intelectuais. Também é importante mencionar os diversos polimorfismos na enzima telomerase e SNPs envolvidos no estresse oxidativo que podem interagir entre si ou com outros SNPs presentes no organismo e proporcionar diferentes respostas fenotípicas de indivíduo para indivíduo.

Assim, torna-se evidente a necessidade de mais estudos para corroborar os resultados encontrados em outras populações, além de considerar outros polimorfismos que podem estar interagindo. Vale ressaltar que os resultados aqui encontrados, forneceram a primeira evidência da associação entre atividade intelectual e o comprimento dos telômeros em adultos maduros e idosos apontando para uma possível prevenção para o déficit cognitivo.

## 9 ANEXOS

### 9.1 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Influência do comprimento dos telômeros, concentração do micronutriente selênio e polimorfismos em selenoproteínas na memória humana

**Pesquisador:** Marilu Fiegenbaum

**Área Temática:** Genética Humana:  
(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

**Versão:** 2

**CAAE:** 12095019.9.0000.5345

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.510.645

##### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal derivado de um estudo anterior aprovado no CEP sob CAAE 51509515.9.0000.5345. Os voluntários para o estudo anterior assinaram um termo de consentimento que previa o armazenamento do material biológico bem como a utilização do mesmo em projetos de pesquisa sobre o mesmo assunto. Assim, as amostras foram previamente coletadas, compondo um total de 456 indivíduos, de ambos os sexos. Esta pesquisa irão utilizar o DNA extraído das amostras de sangue armazenadas.

##### Objetivo da Pesquisa:

Investigar a associação entre o tamanho dos telômeros, a concentração de selênio, variantes genéticas em selenoproteínas e a memória humana.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há risco aos participantes, pois pesquisadores utilizarão as amostras de sangue que estão armazenadas.

Benefícios: colaborar para o combate do envelhecimento e prevenção de doenças.

##### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisadores atenderam todas as exigências que estavam em pendência no Parecer anterior e acrescentaram carta informativa ao CEP com esclarecimentos sobre a amostra.

**Endereço:** Rua Sarmento Leite, 245

**Bairro:** Sarmento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 3.510.645

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O TCLE original aprovado pelo CEP foi incluído. Foram realizadas alterações no Projeto que esclareceram as pendências do parecer anterior.

**Recomendações:**

Atendeu todas as exigências.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

De acordo com o parecer do Relator.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1317724.pdf	12/07/2019 16:11:42		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Carta_ao_CEP_parecer.pdf	12/07/2019 16:10:57	Marilu Fiegenbaum	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Mestrado2.docx	12/07/2019 16:10:16	Marilu Fiegenbaum	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2015_original_assinado.pdf	12/07/2019 16:09:27	Marilu Fiegenbaum	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	04/04/2019 17:42:41	Marilu Fiegenbaum	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infra.pdf	03/04/2019 15:40:35	Marilu Fiegenbaum	Aceito
Outros	termo_relatorio.pdf	03/04/2019 15:26:56	Marilu Fiegenbaum	Aceito
Parecer Anterior	PARECER_ORIGINAL.pdf	03/04/2019 15:10:49	Marilu Fiegenbaum	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2015_original.pdf	03/04/2019 15:10:04	Marilu Fiegenbaum	Aceito

**Situação do Parecer:**

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245  
 Bairro: Sarmento CEP: 90.050-170  
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
 Telefone: (51)3303-8804 E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 3.510.645

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 15 de Agosto de 2019

---

**Assinado por:**  
**Luciane Dalcanale Moussalle**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Sarmiento Leite ,245  
**Bairro:** Sarmiento **CEP:** 90.050-170  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3303-8804 **E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

## 9.2 NORMAS DA REVISTA - Journal of Aging and Health:

Manuscript Submission Guidelines:

### **Manuscript Submission Guidelines: *Journal of Aging and Health***

This Journal is a member of the [Committee on Publication Ethics](#)

This Journal recommends that authors follow the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals](#) formulated by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

**Please read the guidelines below then visit the Journal's submission site <https://mc.manuscriptcentral.com/jah> to upload your manuscript. Please note that manuscripts not conforming to these guidelines may be returned. Remember you can log in to the submission site at any time to check on the progress of your paper through the peer review process.**

Only manuscripts of sufficient quality that meet the aims and scope of *Journal of Aging and Health* will be reviewed.

There are no fees payable to submit or publish in this journal.

As part of the submission process you will be required to warrant that you are submitting your original work, that you have the rights in the work, and that you have obtained and can supply all necessary permissions for the reproduction of any copyright works not owned by you, that you are submitting the work for first publication in the Journal and that it is not being considered for publication elsewhere and has not already been published elsewhere. Please see our guidelines on [prior publication](#) and note that *Journal of Aging and Health* **may accept submissions of papers that have been posted on pre-print servers**; please alert the Editorial Office when submitting (contact details are at the end of these guidelines) and include the DOI for the preprint in the designated field in the manuscript submission system. Authors should not post an updated version of their paper on the preprint server while it is being peer reviewed for possible publication in the journal. If the article is accepted for publication, the author may re-use their work according to the journal's author archiving policy. If your paper is accepted, you must include a link on your preprint to the final version of your paper.

## **1. What do we publish?**

### **1.1 Aims & Scope**

### **1.2 Writing your paper**

## **2. Editorial policies**

### **2.1 Peer review policy**

### **2.2 Authorship**

### **2.3 Acknowledgements**

### **2.4 Funding**

### **2.5 Declaration of conflicting interests**

### **2.6 Research ethics and patient consent**

### **2.7 Clinical trials**

### **2.8 Reporting guidelines**

### **2.9 Research Data**

## **3. Publishing policies**

### **3.1 Publication ethics**

### **3.2 Contributor's publishing agreement**

### **3.3 Open access and author archiving**

## **4. Preparing your manuscript**

### **4.1 Formatting**

### **4.2 Artwork, figures and other graphics**

### **4.3 Supplemental material**

### **4.4 Reference style**

### **4.5 English language editing services**

## **5. Submitting your manuscript**

### **5.1 ORCID**

### **5.2 Information required for completing your submission**

### **5.3 Permissions**

## **6. On acceptance and publication**

### **6.1 SAGE Production**

### **6.2 Online First publication**

### **6.3 Access to your published article**

### **6.4 Promoting your article**

## **7. Further information**

### **1. What do we publish?**

#### **1.1 Aims & Scope**

Before submitting your manuscript to *Journal of Aging and Health*, please ensure you have read the [Aims & Scope](#).

#### **1.2 Writing your paper**

The SAGE Author Gateway has some general advice and on [how to get published](#), plus links to further resources.

- Double space all manuscripts, including references, notes, abstracts, quotations, and tables, on 8 1/2 × 11 paper.
- The title page should be a separate document and include all authors' names and affiliations and highest professional degrees, the corresponding author's address and telephone number, and a brief running headline.
- Place acknowledgments in a separate document under the heading AUTHOR'S NOTE. The title page should be followed by a structured abstract of 100 to 150 words that includes the following subheadings: Objectives, Methods, Results, and Discussion.
- On the abstract page include 3 to 5 words or short phrases for indexing purposes. The abstract page as well as the first page of the text should include the manuscript's title without the authors' names to facilitate blind review.
- Tables and references should follow APA style and be double-spaced throughout. Ordinarily manuscripts will not exceed 30 pages (double-spaced), including tables, figures, and references. Authors of accepted manuscripts will be asked to supply camera-ready figures.
- Submission of a manuscript implies commitment to publish in the journal. Authors submitting manuscripts to the journal should not simultaneously submit them to another journal, nor should manuscripts have been published elsewhere in substantially similar form or with substantially similar content. Authors in doubt about what constitutes prior publication should consult the editor.

### ***1.2.1 Make your article discoverable***

For information and guidance on how to make your article more discoverable, visit our Gateway page on [How to Help Readers Find Your Article Online](#)

## **2. Editorial policies**

### **2.1 Peer review policy**

*Journal of Aging and Health* adheres to a rigorous double-blind reviewing policy in which the identity of both the reviewer and author are always concealed from both parties.

*Journal of Aging and Health* is committed to delivering high quality, fast peer-review for your paper, and as such has partnered with Publons. Publons is a third party service that seeks to track, verify and give credit for peer review. Reviewers for JAH can opt in to Publons in order to claim their reviews or have them automatically verified and added to their reviewer profile. Reviewers claiming credit for their review will be associated with the relevant journal, but the article name, reviewer's decision and the content of their review is not published on the site. For more information visit the [Publons](#) website.

The Editor or members of the Editorial Board may occasionally submit their own manuscripts for possible publication in the journal. In these cases, the peer review process will be managed by alternative members of the Board and the submitting Editor/Board member will have no involvement in the decision-making process.

## **2.2 Authorship**

Papers should only be submitted for consideration once consent is given by all contributing authors. Those submitting papers should carefully check that all those whose work contributed to the paper are acknowledged as contributing authors.

The list of authors should include all those who can legitimately claim authorship. This is all those who:

- (i) Made a substantial contribution to the concept or design of the work; or acquisition, analysis or interpretation of data,
- (ii) Drafted the article or revised it critically for important intellectual content,
- (iii) Approved the version to be published,
- (iv) Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content.

Authors should meet the conditions of all of the points above. When a large, multicentre group has conducted the work, the group should identify the individuals who accept direct responsibility for the manuscript. These individuals should fully meet the criteria for authorship.

Acquisition of funding, collection of data, or general supervision of the research group alone does not constitute authorship, although all contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in the Acknowledgments section. Please refer to the International [Committee of Medical Journal Editors \(ICMJE\) authorship guidelines](#) for more information on authorship.

## **2.3 Acknowledgements**

All contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in an Acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, or a department chair who provided only general support.

Please supply any personal acknowledgements separately to the main text to facilitate anonymous peer review.

### ***2.3.1 Third party submissions***

Where an individual who is not listed as an author submits a manuscript on behalf of the author(s), a statement must be included in the Acknowledgements section of the manuscript and in the accompanying cover letter. The statements must:

- Disclose this type of editorial assistance – including the individual's name, company and level of input
- Identify any entities that paid for this assistance
- Confirm that the listed authors have authorized the submission of their manuscript via third party and approved any statements or declarations, e.g. conflicting interests, funding, etc.

Where appropriate, SAGE reserves the right to deny consideration to manuscripts submitted by a third party rather than by the authors themselves.

### ***2.3.2 Writing assistance***

Individuals who provided writing assistance, e.g. from a specialist communications company, do not qualify as authors and so should be included in the Acknowledgements section. Authors must disclose any writing assistance – including the individual's name, company and level of input – and identify the entity that paid for this assistance. It is not necessary to disclose use of language polishing services.

## **2.4 Funding**

*Journal of Aging and Health* requires all authors to acknowledge their funding in a consistent fashion under a separate heading. Please visit the [Funding Acknowledgements](#) page on the SAGE Journal Author Gateway to confirm the format of the acknowledgment text in the event of funding, or state that: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## **2.5 Declaration of conflicting interests**

It is the policy of *Journal of Aging and Health* to require a declaration of conflicting interests from all authors enabling a statement to be carried within the paginated pages of all published articles.

Please ensure that a 'Declaration of Conflicting Interests' statement is included at the end of your manuscript, after any acknowledgements and prior to the references. If no conflict exists, please state that 'The Author(s) declare(s) that there is no conflict of interest'. For guidance on conflict of interest statements, please see the ICMJE recommendations [here](#)

## **2.6 Research ethics and patient consent**

Medical research involving human subjects must be conducted according to the [World Medical Association Declaration of Helsinki](#)

Submitted manuscripts should conform to the [ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals](#), and all papers reporting animal and/or human studies must state in the methods section that the relevant Ethics Committee or Institutional Review Board provided (or waived) approval. Please ensure that you have provided the full name and institution of the review committee, in addition to the approval number.

For research articles, authors are also required to state in the methods section whether participants provided informed consent and whether the consent was written or verbal.

Information on informed consent to report individual cases or case series should be included in the manuscript text. A statement is required regarding whether written informed consent for patient information and images to be published was provided by the patient(s) or a legally authorized representative. Please do not submit the patient's actual written informed consent with your article, as this in itself breaches the patient's confidentiality. The Journal requests that you confirm to us, in writing, that you have obtained written informed consent but the written consent itself should be held by the authors/investigators themselves, for example in a patient's hospital record. The confirmatory letter may be uploaded with your submission as a separate file.

Please also refer to the [ICMJE Recommendations for the Protection of Research Participants](#)

## **2.7 Clinical trials**

*Journal of Aging and Health* conforms to the [ICMJE requirement](#) that clinical trials are registered in a WHO-approved public trials registry at or before the time of first patient enrolment as a condition of consideration for publication. The trial registry name and URL, and registration number must be included at the end of the abstract.

## **2.8 Reporting guidelines**

The relevant [EQUATOR Network](#) reporting guidelines should be followed depending on the type of study. For example, all randomized controlled trials submitted for publication should include a completed [CONSORT](#) flow chart as a cited figure and the completed CONSORT checklist should be uploaded with your submission as a supplementary file. Systematic reviews and meta-analyses should include the completed [PRISMA](#) flow chart as a cited figure and the completed PRISMA checklist should be uploaded with your submission as a supplementary file. The [EQUATOR wizard](#) can help you identify the appropriate guideline.

Other resources can be found at [NLM's Research Reporting Guidelines and Initiatives](#)

## 2.9. Research Data

The journal is committed to facilitating openness, transparency and reproducibility of research, and has the following research data sharing policy. For more information, including FAQs please visit the [SAGE Research Data policy pages](#).

Subject to appropriate ethical and legal considerations, authors are encouraged to:

- share your research data in a relevant public data repository
- include a data availability statement linking to your data. If it is not possible to share your data, we encourage you to consider using the statement to explain why it cannot be shared.
- cite this data in your research

## 3. Publishing Policies

### 3.1 Publication ethics

SAGE is committed to upholding the integrity of the academic record. We encourage authors to refer to the Committee on Publication Ethics' [International Standards for Authors](#) and view the Publication Ethics page on the [SAGE Author Gateway](#)

#### 3.1.1 Plagiarism

*Journal of Aging and Health* and SAGE take issues of copyright infringement, plagiarism or other breaches of best practice in publication very seriously. We seek to protect the rights of our authors and we always investigate claims of plagiarism or misuse of published articles. Equally, we seek to protect the reputation of the journal against malpractice. Submitted articles may be checked with duplication-checking software. Where an article, for example, is found to have plagiarized other work or included third-party copyright material without permission or with insufficient acknowledgement, or where the authorship of the article is contested, we reserve the right to take action including, but not limited to: publishing an erratum or corrigendum (correction); retracting the article; taking up the matter with the head of department or dean of the author's institution and/or relevant academic bodies or societies; or taking appropriate legal action.

#### 3.1.2 Prior publication

If material has been previously published it is not generally acceptable for publication in a SAGE journal. However, there are certain circumstances where previously published material can be considered for publication. Please refer to the guidance on the [SAGE Author Gateway](#) or if in doubt, contact the Editor at the address given below.

### **3.2 Contributor's publishing agreement**

Before publication, SAGE requires the author as the rights holder to sign a Journal Contributor's Publishing Agreement. SAGE's Journal Contributor's Publishing Agreement is an exclusive licence agreement which means that the author retains copyright in the work but grants SAGE the sole and exclusive right and licence to publish for the full legal term of copyright. Exceptions may exist where an assignment of copyright is required or preferred by a proprietor other than SAGE. In this case copyright in the work will be assigned from the author to the society. For more information please visit the [SAGE Author Gateway](#)

### **3.3 Open access and author archiving**

*Journal of Aging and Health* offers optional open access publishing via the SAGE Choice programme. For more information on Open Access publishing options at SAGE please visit [SAGE Open Access](#). For information on funding body compliance, and depositing your article in repositories, please visit [SAGE's Author Archiving and Re-Use Guidelines](#) and [Publishing Policies](#).

## **4. Preparing your manuscript for submission**

### **4.1 Formatting**

The preferred format for your manuscript is Word. LaTeX files are also accepted. Word and (La)Tex templates are available on the [Manuscript Submission Guidelines](#) page of our Author Gateway.

Double space all manuscripts, including references, notes, abstracts, quotations, and tables, on 8 1/2 × 11 paper. The title page should be a separate document and include all authors' names and affiliations and highest professional degrees, the corresponding author's address and telephone number, and a brief running headline.

Place acknowledgments in a separate document under the heading AUTHOR'S NOTE. The title page should be followed by a structured abstract of 100 to 150 words that includes the following subheadings: Objectives, Methods, Results, and Discussion. On the abstract page include 3 to 5 words or short phrases for indexing purposes. The abstract page as well as the first page of the text should include the manuscript's title without the authors' names to facilitate blind review. Tables and references should follow APA style and be double-spaced throughout. Ordinarily manuscripts will not exceed 30 pages (double-spaced), including tables, figures, and references but not including title page and abstract. Authors of accepted manuscripts will be asked to supply camera-ready figures. Submission of a manuscript implies commitment to publish in the journal. Authors submitting manuscripts to the journal should not simultaneously submit them to another journal, nor should manuscripts have been published elsewhere in substantially similar form or with substantially similar content. Authors in doubt about what constitutes prior publication should consult the editor.

#### **4.2 Artwork, figures and other graphics**

For guidance on the preparation of illustrations, pictures and graphs in electronic format, please visit SAGE's [Manuscript Submission Guidelines](#)

Figures supplied in color will appear in color online regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. For specifically requested color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from SAGE after receipt of your accepted article.

#### **4.3 Supplemental material**

This journal is able to host additional materials online (e.g. datasets, podcasts, videos, images etc.) alongside the full-text of the article. For more information please refer to our [guidelines on submitting supplemental files](#)

#### **4.4 Reference style**

*Journal of Aging and Health* adheres to the [APA](#) reference style. View the [APA](#) guidelines to ensure your manuscript conforms to this reference style.

#### **4.5 English language editing services**

Authors seeking assistance with English language editing, translation, or figure and manuscript formatting to fit the journal's specifications should consider using SAGE Language Services. Visit [SAGE Language Services](#) on our Journal Author Gateway for further information.

## 5. Submitting your manuscript

*Journal of Aging and Health* is hosted on SAGE Track, a web based online submission and peer review system powered by ScholarOne™ Manuscripts.

Visit <https://mc.manuscriptcentral.com/jah> to login and submit your article online.

IMPORTANT: Please check whether you already have an account in the system before trying to create a new one. If you have reviewed or authored for the journal in the past year it is likely that you will have had an account created. For further guidance on submitting your manuscript online please visit ScholarOne Online Help.

### 5.1 ORCID

As part of our commitment to ensuring an ethical, transparent and fair peer review process SAGE is a supporting member of [ORCID, the Open Researcher and Contributor ID](#). ORCID provides a unique and persistent digital identifier that distinguishes researchers from every other researcher, even those who share the same name, and, through integration in key research workflows such as manuscript and grant submission, supports automated linkages between researchers and their professional activities, ensuring that their work is recognized.

The collection of ORCID IDs from corresponding authors is now part of the submission process of this journal. If you already have an ORCID ID you will be asked to associate that to your submission during the online submission process. We also strongly encourage all co-authors to link their ORCID ID to their accounts in our online peer review platforms. It takes seconds to do: click the link when prompted, sign into your ORCID account and our systems are automatically updated. Your ORCID ID will become part of your accepted publication's metadata, making your work attributable to you and only you. Your ORCID ID is published with your article

so that fellow researchers reading your work can link to your ORCID profile and from there link to your other publications.

If you do not already have an ORCID ID please follow this [link](#) to create one or visit our [ORCID homepage](#) to learn more.

## **5.2 Information required for completing your submission**

You will be asked to provide contact details and academic affiliations for all co-authors via the submission system and identify who is to be the corresponding author. These details must match what appears on your manuscript. The affiliation listed in the manuscript should be the institution where the research was conducted. If an author has moved to a new institution since completing the research, the new affiliation can be included in a manuscript note at the end of the paper. At this stage please ensure you have included all the required statements and declarations and uploaded any additional supplementary files (including reporting guidelines where relevant).

## **5.3 Permissions**

**Please also ensure that you have obtained any necessary permission** from copyright holders for reproducing any illustrations, tables, figures or lengthy quotations previously published elsewhere. For further information including guidance on fair dealing for criticism and review, please see the Copyright and Permissions page on the [SAGE Author Gateway](#)

## **6. On acceptance and publication**

### **6.1 SAGE Production**

Your SAGE Production Editor will keep you informed as to your article's progress throughout the production process. Proofs will be made available to the corresponding author via our editing portal SAGE Edit or by email, and corrections should be made directly or notified to us promptly. Authors are reminded to check their proofs carefully to confirm that all author information, including names, affiliations, sequence and contact details are correct, and that Funding and Conflict of

Interest statements, if any, are accurate. Please note that if there are any changes to the author list at this stage all authors will be required to complete and sign a form authorizing the change.

## **6.2 Online First publication**

Online First allows final articles (completed and approved articles awaiting assignment to a future issue) to be published online prior to their inclusion in a journal issue, which significantly reduces the lead time between submission and publication. Visit the [SAGE Journals help page](#) for more details, including how to cite Online First articles.

## **6.3 Access to your published article**

SAGE provides authors with online access to their final article.

## **6.4 Promoting your article**

Publication is not the end of the process! You can help disseminate your paper and ensure it is as widely read and cited as possible. The SAGE Author Gateway has numerous resources to help you promote your work. Visit the [Promote Your Article](#) page on the Gateway for tips and advice.

## **7. Further information**

For additional author information, please visit the [Journal Solutions](#) portal. If you have any further questions, please email Assistant Editor Brian Downer at [brdowner@utmb.edu](mailto:brdowner@utmb.edu).

### **7.1 Appealing the publication decision**

Editors have very broad discretion in determining whether an article is an appropriate fit for their journal. Many manuscripts are declined with a very general statement of the rejection decision. These decisions are not eligible for formal appeal unless the author believes the decision to reject the manuscript was based on an error in the review of the article, in which case the author may appeal the decision by providing the Editor with a detailed written description of the error they believe occurred.

If an author believes the decision regarding their manuscript was affected by a publication ethics breach, the author may contact the publisher with a detailed written description of their concern, and information supporting the concern, at [publication\\_ethics@sagepub.com](mailto:publication_ethics@sagepub.com)