

O ESTRESSE OXIDATIVO NA HEMATOPOIESE

OXIDATIVE STRESS IN HEMATOPOIESIS

¹COSTA SILVA, Maria Gabriele; ²VENERANDO, Roberto

^{1e2}Biomedicina - Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM

RESUMO

O estresse oxidativo é um desequilíbrio na produção de Espécies Reativas de Oxigênio (radicais livres) e a capacidade do nosso corpo de neutralizá-los. Os radicais livres são moléculas instáveis e altamente reativas que são capazes de atuar diretamente no processo de maturação celular. Este trabalho tem o objetivo de revisar as vias que podem ser alteradas pelas EROs e como isso atinge as células hematológicas. As EROs são de extrema necessidade para a homeostasia corporal e indispensável para o metabolismo celular, auxiliando na longevidade e qualidade da vida celular. Desde o início da vida da célula a respiração é regulada por produtos metabólicos, em especial as hematopoiéticas são moduladas ao longo da sua especialização e maturação, migrando da glicólise para a fosforilação oxidativa.

Palavras-chave: Espécie Reativas de Oxigênio; Hematopoiese; Radicais Livres; Respiração Celular; Sistema Redox.

ABSTRACT

Oxidative stress is an imbalance in the production of Reactive Oxygen Species (free radicals) and our body's ability to neutralize them. Free radicals are unstable and highly reactive molecules that are capable of acting directly on the cell maturation process. This work aims to review the pathways that can be altered by ROS and how this affects hematological cells. ROS are extremely necessary for body homeostasis and essential for cellular metabolism, helping with longevity and quality of cellular life. From the beginning of the cell's life, respiration is regulated by metabolic products, in particular hematopoietic products, which are modulated throughout its specialization and maturation, migrating from glycolysis to oxidative phosphorylation.

Keywords: Reactive Oxygen Species; Hematopoiesis; Free Radicals; Cellular Respiration; Redox System.

INTRODUÇÃO

Compreender os mecanismos envolvidos na complexa via de regulação da hematopoiese é necessário para elucidar as bases fisiológicas e patológicas das doenças hematológicas. A regulação do sistema hematopoiético é um processo que envolve uma intrincada rede de interações entre células e fatores no ambiente medular. Entre os diversos fatores que influenciam esse processo, o estresse oxidativo surge como um componente crítico, desempenhando uma relevante participação (Brown, 2022)

Denomina-se estresse quando há um desequilíbrio molecular onde o organismo não é suficiente para neutralizar os radicais livres presentes, os quais podem ser produzidos pelo processo metabólico normal endogenamente ou de

forma exógena, sob fatores externos. O sistema antioxidante é o responsável de equilibrar o sistema redox, pois as moléculas formadas são altamente reativas, como as Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) que são capazes de prejudicar as biomoléculas lipídicas, proteínas e ácidos nucleicos. O radical hidroxila ($\bullet\text{OH}$) é o que classifica esse grupo composto pelo peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o ânion superóxido ($\text{O}_2^{\bullet -}$) (Barreiros; David; David, 2006).

Sob condições normais, as EROs desempenham uma função essenciais na sinalização celular e na resposta imunológica. Se houver, ao longo da cadeia respiratória, redução do oxigênio com número menor de elétrons, haverá produção de EROs. No entanto, desequilíbrios no sistema antioxidante ou exposição a estímulos oxidativos podem levar a danos celulares significativos, afetando a proliferação, diferenciação e sobrevivência das células hematopoiéticas (Silva; Gonçalves, 2010).

O excesso de ERO e/ou insuficiência no sistema antioxidante está presente em patologias e danos ao organismo. As doenças de caráter hematológico podemos citar leucemia linfoblástica aguda (LLA), síndrome mielodisplásica (SMD), e leucemias mieloides, incluindo leucemia mieloide crônica (LMC) e leucemia mieloide aguda (LMA). Há evidências que as EROs emitidas das células cancerígenas são capazes de auxiliar na vida celular, como no processo de proliferação, metástase e ainda resistência de medicamentos (Hole; Darley; Tonks, 2011).

Os leucócitos desempenham função crucial no sistema imunológico, no entanto, sua função pode ser comprometida com a ação dos radicais livres os quais afetam sua estrutura e funcionamento, assim comprometendo sua capacidade de resposta humoral. A própria lesão tecidual libera produtos reativos (EROs, O_2Y , H_2O_2 , óxido nítrico) e citocinas sinalizadoras (Soomro, 2019).

Este estudo tem como objetivo investigar os mecanismos pelos quais o estresse oxidativo influencia a hematopoiese e suas implicações nas doenças hematológicas. Para isso, serão revisados trabalhos e evidências científicas relacionadas a esse tema, com foco nos papéis das espécies reativas de oxigênio e dos sistemas antioxidantes na regulação da hematopoiese e no desenvolvimento de distúrbios hematológicos.

METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão bibliográfica de caráter exploratório qualitativo, sem horizonte de tempo. Obtidos nos seguintes meios de integrações: *SciElo*, *Pubmed*, *Science Direct*, os quais proporcionaram a busca e análise de dados sobre o tema dispostos na língua portuguesa e inglesa. As palavras-chave utilizadas foram: Espécies reativas de oxigênio, Hematopoiese, Radicais livres, Respiração celular, Sistema redox. A partir da leitura do título e do resumo, foi realizado a exclusão de publicações que não se enquadraram nos critérios necessários para atender o tema proposto.

DESENVOLVIMENTO

As CTHs (Células-tronco hematopoiéticas) são a base para a manutenção de todo o sistema hematopoiético do organismo ao longo da vida. Em adultos, eles estão em um estado dormente e periodicamente entram em uma divisão assimétrica, dando origem a uma série de precursores multipotentes e unipotentes que estão envolvidos na renovação de células sanguíneas especializadas e do sistema imunológico. O pool de CTHs é reabastecido com sucesso por divisão simétrica (auto-renovação) e, portanto, apenas uma pequena parte dessas células é gasta durante a vida. No entanto, ao envelhecer junto com o corpo interagindo com a medula óssea, as CTHs perdem gradualmente sua capacidade de manter toda a hematopoiese (Shevyrev *et al.*, 2023).

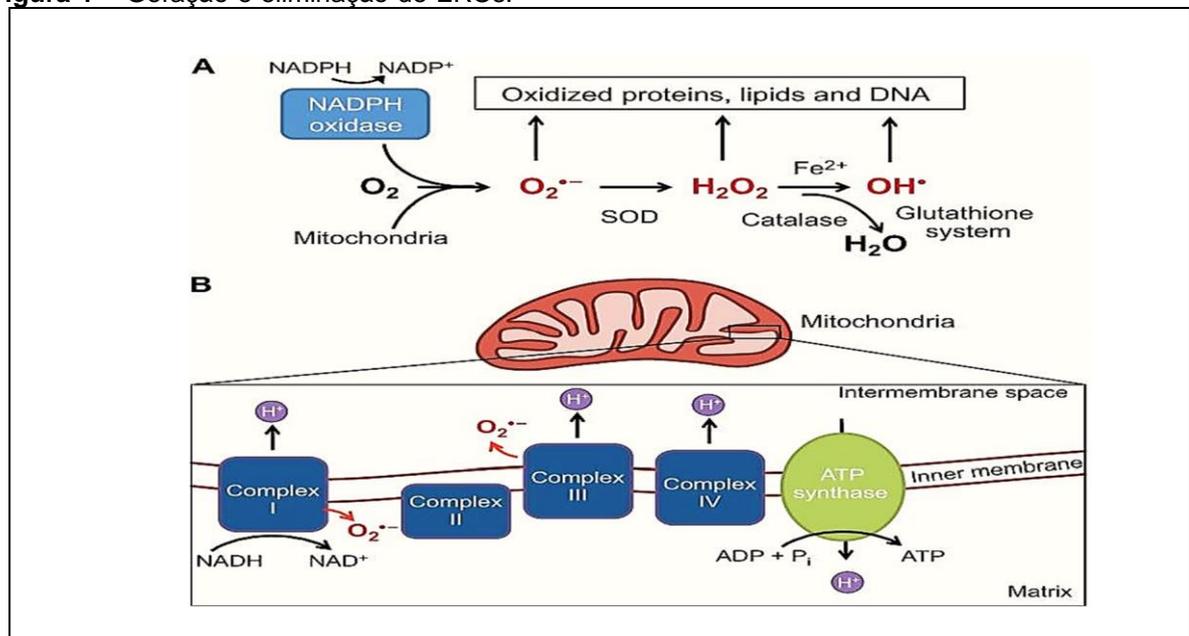
Semelhante à maioria dos órgãos e tecidos, o sistema hematopoiético apresenta evidências de envelhecimento, que está associado ao aumento da incidência de neoplasias mieloides, mielodisplasias, neoplasias mieloproliferativas, anemia crônica e disfunção imunológica multifatorial. Como as células-tronco asseguram a manutenção tecidual, é lógico inferir que a disfunção das CTHs está subjacente ao envelhecimento do sistema hematopoiético (Snoeck, 2013).

Evidências recentes sugerem que o estresse oxidativo contribui significativamente para a regulação da homeostase das células hematopoiéticas. Em particular, as hemácias e as CTHs são altamente sensíveis ao acúmulo desregulado de espécies reativas de oxigênio (EROs). O acúmulo descontrolado de EROs geralmente leva à hemólise, ou seja, à destruição e ao encurtamento do tempo de vida das hemácias. Além disso, o processo de formação de células eritroide é sensível ao acúmulo de EROs. Da mesma forma, o acúmulo de EROs em CTHs

compromete sua função devido a danos potenciais ao seu DNA, levando à perda de quiescência e alterações da ciclagem de CTHs. Essas anormalidades podem levar ao envelhecimento acelerado das CTHs ou a neoplasias hematopoiéticas (Ghaffari, 2008; Snoeck, 2013).

O Estresse Oxidativo é devido aos efeitos das EROs. Estima-se que milhares de eventos prejudiciais ao DNA ocorrem em todas as células do corpo humano todos os dias, e uma parte significativa disso é causada por EROs. Na cadeia respiratória mitocondrial para produção de energia, as moléculas de O_2 aceitam quatro elétrons para formar duas moléculas de água, como mostra a figura 1. Nesse processo, espécies de O_2 parcialmente reduzidas formam as EROs (5%). Algumas EROs contêm elétrons não emparelhados e, portanto, são referidas como radicais livres. A aceitação de um único elétron pelo O_2 gera o superóxido – $O_2^{\cdot -}$. A cadeia respiratória mitocondrial é uma das principais fontes de $O_2^{\cdot -}$. O superóxido não é um oxidante eficaz, mas prejudica a função mitocondrial oxidando o cluster Fe-S de muitas enzimas (Ghaffari, 2008; Snoek, 2013).

Figura 1 – Geração e eliminação de EROs.



Fonte: Bigarella; Liang; Ghaffari (2014).

Geração e eliminação de EROs. (A) Espécies reativas de oxigênio (EROs) incluem superóxido ($O_2^{\cdot -}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila altamente reativo (OH^{\cdot}) (mostrado em vermelho). $O_2^{\cdot -}$ pode ser gerado a partir dos complexos I e III (mostrados em B) ou através da oxidação do NADPH pelas NADPH oxidases. A redução subsequente a H_2O_2 é catalisada pela superóxido dismutase

(SOD). O H_2O_2 pode ser ainda reduzido a água (H_2O) pela catalase ou pode oxidar espontaneamente o ferro (Fe^{2+}) para formar o OH altamente reativo. Sob condições de estresse oxidativo, quando a geração de ERO ultrapassa o sistema de eliminação de ERO, o acúmulo de níveis de ERO oxida e danifica vários componentes celulares. (B) Os complexos da cadeia de transporte de elétrons I-IV aproveitam os elétrons do NADH em uma série de reações redox, que são acopladas ao bombeamento de prótons (H^+) para o espaço intermembranar mitocondrial. A força motriz do próton, uma combinação do potencial de membrana (carga) e do gradiente de concentração (pH), alimenta a ATP sintase (complexo V). Normalmente, O_2 atua como o aceptor final de elétrons no complexo IV, mas a redução aberrante de O_2 pode ocorrer nos complexos I e III (setas vermelhas), levando à geração de $O_2 \cdot^-$ (vermelho).

Uma vez formado, o superóxido sofre rápida dismutação tanto espontaneamente quanto por uma família de enzimas (superóxido dismutase, SOD) para formar peróxido de hidrogênio, H_2O_2 e O_2 (fig. 1). O H_2O_2 é removido por três mecanismos gerais: (a) é catalisado por duas enzimas, catalase e glutathione (GSH) peroxidase, para H_2O e O_2 ; (b) é convertida pela mieloperoxidase dos neutrófilos em ácido hipocloroso (HOCl), um produto fisiologicamente tóxico e um forte oxidante que atua como agente bactericida em células fagocíticas; e (c) o H_2O_2 é convertido em uma reação espontânea, catalisada por Fe^{+2} , chamada de reação de Fenton, no radical hidroxila altamente reativo $\cdot OH$ ($\cdot OH + RH \rightarrow H_2O + R$), figura 1. A resposta ao dano induzido por EROs é interromper o ciclo de vida celular para permitir que o dano seja reparado ou iniciar a morte celular programada (Finkel; Holbrook, 2000; Ghaffari, 2008; Snoek, 2013).

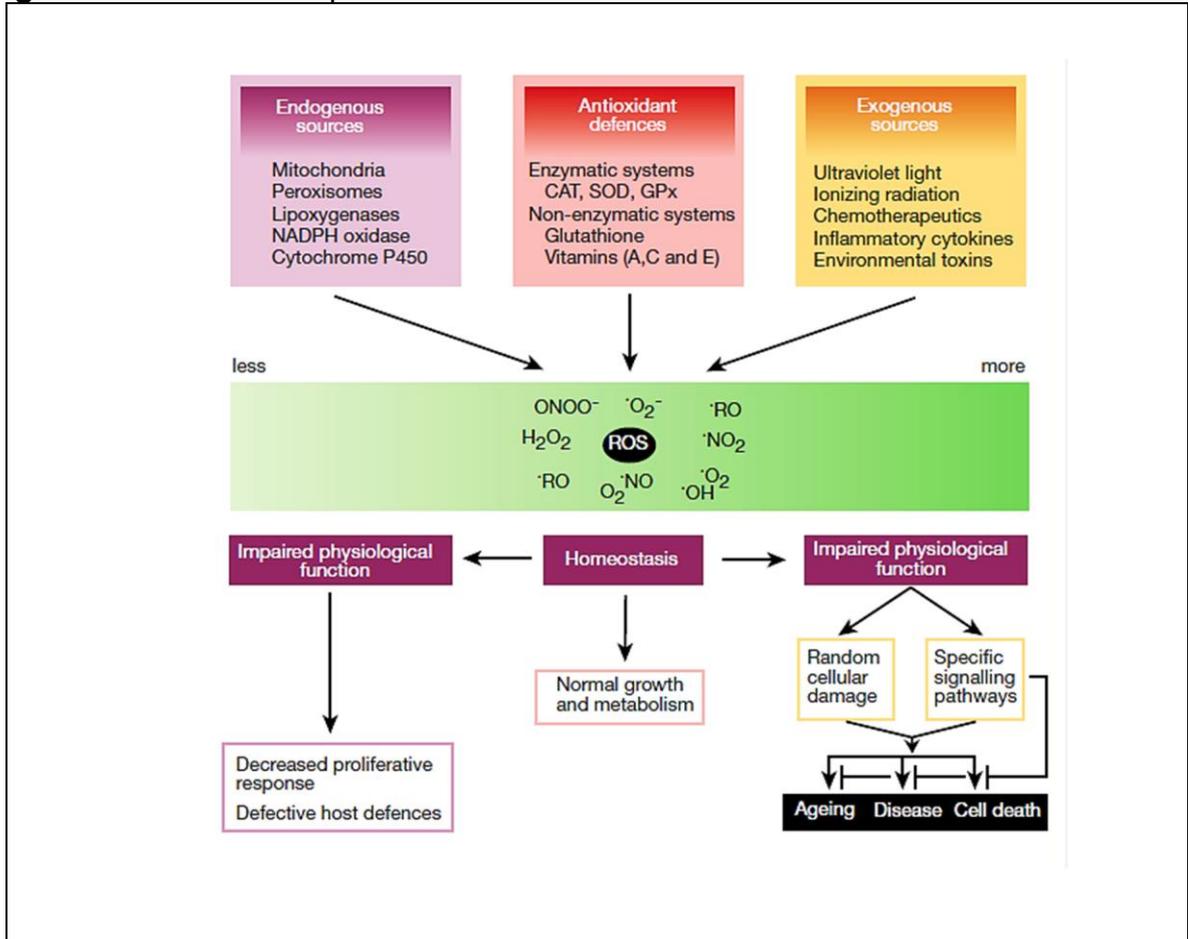
O radical superóxido é produzido durante a ativação máxima dos neutrófilos, monócitos, macrófagos e eosinófilos. Porém não sobrevive o suficiente para sair do meio mitocondrial, e ainda é considerado um oxidante fraco, conseguindo agir de forma que reduz o Fe^{+2} (podendo se transformar em espécies reativas de ferro) o qual pode danificar aminoácidos causando alterações estruturais comprometendo sua função. Logo, pode se dizer que sua maior preocupação é sua capacidade em se ligar para construir óxidos mais perigosos (Silva; Gonçalves, 2010).

No ambiente da medula óssea as CTHs se encontram em baixo metabolismo oxidativo o qual é necessário para sua manutenção e estabilidade genômica, assim emitem poucas moléculas de EROs. Já as células progenitoras e precursoras apresentam esse perfil mais ativo, conseqüentemente emergindo mais moléculas oxidantes. No processo de maturação da célula tronco para precursora acontece a

alteração metabólica de glicólise para fosforilação oxidativa. Estudos demonstraram que este metabolismo tem grande impacto na capacidade de proliferação celular e diferenciação, tendo a fosforilação oxidativa como processo mais predominante na fase de diferenciação celular (Testa *et al.*, 2016).

As EROs apresentam sinalização que regulam a atividade de comunicação entre mitocôndria e o núcleo celular, fatores de transcrição, como FOXO (*Forkhead Box protein O*), p53 (*Tumor protein P53*) e HIF-1 α (*Hypoxia-inducible factor 1-alpha*), os quais têm capacidade de modular a expressão de genes envolvidos no metabolismo, no ciclo celular e na diferenciação, induzem a parada do ciclo celular em células-tronco, permitindo a substituição de danos ao DNA antes da progressão do ciclo. Têm a capacidade de oxidar lipídios presentes nas membranas da célula, realizando a peroxidação lipídica. O qual resulta na formação de radicais livres lipídicos, que danificam a estrutura das membranas e comprometem sua integridade, ainda afetando a função celular e contribuindo para processos inflamatórios e degenerativos. Causam danos ao DNA por meio de oxidação direta das bases nitrogenadas, ocasionando mutações genéticas. Isso pode ocorrer devido à oxidação de nucleotídeos, formando lesões como 8-oxo-guanina, que podem interferir na replicação do DNA e na expressão gênica, contribuindo para o desenvolvimento de doenças e envelhecimento celular, como mostra a figura 2 (Bigarella; Liang; Ghaffari, 2014).

Figura 2 – Fontes e respostas celulares às EROs.



Fonte: Finkel; Holbrook (2000).

Oxidantes são gerados do metabolismo normal como na mitocôndria, em peroxissomas e em uma variedade de enzimas citosólicas. Existem diversas fontes exógenas de produção de ER. Os sistemas de defesa antioxidante enzimático e não enzimático, quando eficientes, mantêm a homeostase fisiológica e quando estão ineficientes, permitem a instalação do estresse oxidativo, representado pelo dano celular em macromoléculas como o DNA, proteínas e lipídios, que se expressam clinicamente como envelhecimento ou doença. As EROs podem oxidar resíduos de aminoácidos em proteínas, levando a modificações covalentes que afetam sua estrutura e função. A oxidação das cisteínas por exemplo, pode levar à formação de pontes dissulfeto anômalas, alterando a conformação das proteínas e interferindo em suas interações e atividades biológicas. (Ghaffari, 2008; Pretorius; Plooy; Bester, 2016).

As EROs, principalmente $\bullet\text{OH}$, ataca o açúcar desoxirribose (principalmente em 4' e/ou 5') e as bases purínicas (adenina e guanina) e pirimidínicas (timina, citosina e uracila), com ataque preferencial à guanina, gerando 8-hidroxi- ou 8-

oxoguanina, mutagênicas. Como resultado, ocorre a quebra da cadeia do DNA, a ligação cruzada entre as fitas e modificações nas suas bases levando a mutações e apoptose (Vasconcelos *et al.*, 2007).

O desequilíbrio redox desempenha um papel de destaque em leucemias, doenças caracterizadas por uma hematopoiese descontrolada clonal maligna de células troncos e progenitoras. Nessas circunstâncias, as EROs ativam vias de transcrição que favorecem a patologia, regulam processos como resistência ao estresse oxidativo, expressão de genes antioxidantes, proteção celular, e promovem apoptose, como a ativação da sinalização da proteína quinase B (AKT). Todavia, tendo essa última como um meio alternativo de tratamento pois com a sua ativação pelo estresse oxidativo as células leucêmicas podem entrar em apoptose (Dong; Zhang; Zhang, 2021).

O aumento da insuficiência de reparo do DNA relacionada à idade leva ao acúmulo de mutações acompanhadas por alterações epigenéticas, transcriptômicas e proteômicas, desregulação metabólica e interrupção dos programas de diferenciação de CTHs. A degeneração da medula óssea e do compartimento das células-tronco altera a proporção quantitativa entre CTHs e as progenitoras do sangue (HSPCs), que, juntamente com a involução do timo, contribuem para um desequilíbrio entre linfopoiese e mielopoiese. Ao mesmo tempo, a carga de mutação, que é transmitida das HSCs para as células filhas, afeta negativamente a atividade funcional de várias populações de células sanguíneas especializadas (Shevyrev *et al.*, 2023).

A medula óssea desempenha um papel fundamental na manutenção de níveis baixos de EROs nas células-tronco hematopoiéticas (CTHs), enquanto várias outras vias de sinalização regulam o equilíbrio entre auto-renovação e diferenciação dessas células. A oxidação reversível de proteínas sinalizadoras, como as proteínas tirosina fosfatases, também é importante na sinalização redox durante a hematopoiese. Em casos de leucemogênese, oncogenes leucêmicos que podem induzir a produção de EROs, contribuindo para o desenvolvimento da leucemia mieloide aguda (LMA) (Prieto-Bermejo *et al.*, 2018).

O acúmulo desregulado de EROs leva à hemólise e a redução do tempo de vida das hemácias, além de comprometer a função das CTHs devido a danos potenciais ao seu DNA. Podendo resultar em alterações no ciclo das CTHs, o que

leva ao envelhecimento acelerado dessas células ou ao desenvolvimento de neoplasias hematológicas. Fatores de transcrição desempenham um papel importante na ativação de genes antioxidantes e na regulação do estresse oxidativo durante a eritropoiese (Ghaffari, 2008).

No decorrer da fagocitose de patógenos, os leucócitos ativam intensivamente a fosforilação oxidativa para gerar a energia necessária à destruição dos invasores. Esse processo metabólico, essencial para as funções imunológicas, gera EROs como subproduto normal da cadeia respiratória mitocondrial. A produção excessiva de EROs pode ser observada nesse contexto, contribuindo para o estresse oxidativo e potencialmente influenciando na eficácia da resposta imunológica. A enzima mieloperoxidase converte o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) em ácido hipocloroso (HOCl) nos neutrófilos. O HOCl é um oxidante forte que atua como um agente bactericida em células fagocíticas, como os neutrófilos (Patergnani *et al.*, 2021).

O H_2O_2 funciona como um importante regulador da quiescência e do potencial de diferenciação dos CTHs. Níveis fisiológicos baixos de H_2O_2 (1-100 nM) são cruciais para manter a capacidade de auto-renovação dos CTHs, enquanto níveis altos podem comprometer essa capacidade e induzir a diferenciação. Esse balanço redox é sutilmente regulado por vias de sinalização que integram a medula óssea. O peróxido de hidrogênio também é capaz de modular atividade da proteína tirosina fosfatase, inibindo sua atividade de forma reversível através da oxidação da cisteína. (Sies, 2017).

Além disso, durante a resposta inflamatória, os leucócitos liberam EROs como parte de suas atividades metabólicas e imunológicas. A ativação metabólica durante a inflamação aumenta a demanda de ATP, resultando em uma maior atividade da cadeia respiratória (figura 1) e, conseqüentemente, uma maior produção de EROs. Oliveira *et al.* (2002), essa produção exacerbada de EROs durante a inflamação pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas e na progressão de condições patológicas (Oliveira *et al.*, 2002).

As CTHs envelhecidas têm viés mieloide, adquiriram danos ao DNA e estão funcionalmente comprometidas. No entanto, a função global do compartimento CTHs é bem mantida através da expansão associada à idade de CTHs. Muitas alterações relacionadas à idade no sistema hematopoiético, em particular o viés mieloide clonal das CTHs e a diminuição do desenvolvimento de células B e T, de

fato começam durante o desenvolvimento. Além disso, as CTHs possuem mecanismos protetores específicos que visam manter seu número, mesmo às custas do acúmulo de células danificadas (Dong; Zhang; Zhang, 2021).

Há fortes evidências de que o estresse oxidativo tem importância capital nos processos de envelhecimento, transformação e morte celular, com consequências diretas em muitos processos patológicos, entre eles, a indução de neoplasias hematológicas, bem como na fisiopatologia de muitas doenças crônicas, entre elas, doenças autoimunes, cardiopatias, câncer, doenças do pulmão, intoxicação por xenobióticos e muitas outras. Por outro lado, é também fato reconhecido que EROs desempenham papéis fisiológicos importantes como o controle da pressão sanguínea, na sinalização celular, apoptose, na fagocitose de agentes patogênicos (Vasconcelos *et al.*, 2007).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, as EROs são de extrema necessidade para a homeostasia corporal e indispensável para as células, auxiliam na qualidade e na manutenção da longevidade celular. No tecido hematopoiético as EROs desempenham a modulação do processo maturativo e de especialização das CTHs. Durante estes processos a glicólise é substituída pela fosforilação oxidativa, gerando EROs, que atuam intracelularmente com potencial de causar danos ao DNA e desencadear mutações gênicas, ativação de transcrição e restrição de proteínas. Sendo sem dúvida um grande fator de risco para as neoplasias hematológicas. As EROs estão envolvidas na sinalização celular, fisiologicamente impulsionam a especialização celular e ativam o sistema inflamatório, através de um feedback positivo, gerando cada vez mais peróxido de hidrogênio, fato que aumenta a ativação de oncogenes, caso haja uma diminuição da ação dos antioxidantes fisiológicos.

REFERÊNCIAS

- BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, v. 29, n. 1, p. 113–123, fev. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000100021>. Acesso em: 05 abr. 2024.
- BIGARELLA, C. L.; LIANG, R.; GHAFARI, S. Stem cells and the impact of ROS signaling. **Development**, v. 141, n. 22, p. 4206–4218, 15 nov. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1242/dev.107086>. Acesso em: 05 abr. 2024.
- BROWN, G. The Social Norm of Hematopoietic Stem Cells and Dysregulation in Leukemia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 9, p. 5063, 1 jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390%2Fijms23095063>. Acesso em: 23 abr. 2024.
- DONG, C.; ZHANG, N.-J.; ZHANG, L.-J. Oxidative stress in leukemia and antioxidant treatment. **Chinese Medical Journal**, v. 134, n. 16, p. 1897–1907, 12 jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001628>. Acesso em: 15 abr. 2024.
- FINKEL, T.; HOLBROOK, N. J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. **Nature**, vol. 408, n. 9, p. 239-247, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s43587-022-00191-2>. Acesso em: 03 mar. 2024.
- GHAFARI, S. Oxidative Stress in the Regulation of Normal and Neoplastic Hematopoiesis. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 10, n. 11, p. 1923–1940, 1 nov. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1089%2Fars.2008.2142>. Acesso em: 15 abr. 2024.
- HOLE, P. S.; DARLEY, R. L.; TONKS, A. Do reactive oxygen species play a role in myeloid leukemias? **Blood**, v. 117, n. 22, p. 5816–5826, 2 jun. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-326025>. Acesso em: 15 abr. 2024.
- OLIVEIRA, C. A. DE *et al.* Avaliação bioquímica e ultraestrutural da interação de imunocomplexos de IgG com leucócitos polimorfonucleares: efeito de antioxidantes naturais. **Eclética Química**, v. 27, p. 273–284, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-46702002000200023>. Acesso em: 04 maio 2024.
- PATERGNANI, S.; BOUHAMIDA, E.; LEO, S.; PINTON, P.; RIMESSI, A. Mitochondrial Oxidative Stress and "Mito-Inflammation": Actors in the Diseases. **Biomedicines**, v. 20, n. 9, p. 1-25, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020216>. Acesso em: 25 mar. 2024.
- PRETORIUS, E.; PLOOY, J. N. DU; BESTER, J. A Comprehensive Review on Eryptosis. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 39, n. 5, p. 1977–2000, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000447895>. Acesso em: 29 abr. 2024.

PRIETO-BERMEJO, R. *et al.* Reactive oxygen species in haematopoiesis: leukaemic cells take a walk on the wild side. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 37, n. 1, 26 jun. 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13046-018-0797-0>. Acesso em: 05 maio 2024.

SHEVYREV, D. *et al.* Hematopoietic Stem Cells and the Immune System in Development and Aging. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 6, p. 5862, 1 jan. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390%2Fijms24065862>. Acesso em: 03 maio 2024.

SIES, H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. **Redox Biology**, v. 11, p. 613–619, abr. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.035>. Acesso em: 05 maio 2024.

SILVA, A. A. DA; GONÇALVES, R. C. Espécies reativas do oxigênio e as doenças respiratórias em grandes animais. **Ciência Rural**, v. 40, n. 4, p. 994–1002, 26 mar. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-84782010005000037>. Acesso em: 09 maio 2024.

SNOECK, H.-W. Aging of the hematopoietic system. **Current Opinion in Hematology**, v. 20, n. 4, p. 355–361, jul. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/moh.0b013e3283623c77>. Acesso em: 10 maio 2024.

SOOMRO, S. Oxidative Stress and Inflammation. **Open Journal of Immunology**, v. 09, n. 01, p. 1–20, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.4236/oji.2019.91001>. Acesso em: 15 mar. 2024.

TESTA, U. *et al.* Oxidative stress and hypoxia in normal and leukemic stem cells. **Experimental Hematology**, v. 44, n. 7, p. 540–560, jul. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2016.04.012>. Acesso em: 10 maio 2024.

VASCONCELOS, S. M. L. *et al.* Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Química Nova**, v. 30, n. 5, p. 1323–1338, out. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000500046>. Acesso em: 10 maio 2024.