

Epigenetics and Neurodegeneration: New Horizons for Diagnosis and Treatment

João Thales Vasconcelos Martins¹, Ana Júlia Costa Moura²; Ana Luisa Mourão Veras³;
Bruna Francielle Moreira Antunes⁴; Cecília Maria Rodrigues de França⁵; Dannyelly Hylmara de Sousa Cavalcante Maia⁶;
Dariane Lopes Rocha⁷; Fabrícia Martins de Oliveira Campos⁸; Isadora Pessoa Lima⁹; Maria Elisa da Silveira¹⁰;
Mariana Roberta Santos de Melo¹¹; Marie Cecília Braide Gidon¹²; Olívia Nunes de Oliveira Alves¹³;
Sandra Machado de Almeida¹⁴; Taís dos Santos Sinimbu¹⁵; Clarice Terranova Agostinho¹⁶; Laryssa Loá Martins Pinto¹⁷

ISSN: 2178-7514

Vol. 16 | Nº. 2 | Ano 2024

RESUMO

As doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (DA) e a doença de Parkinson (DP), são desafios significativos para a saúde global devido a suas altas prevalências e impactos debilitantes. Essas condições são influenciadas por complexa interação de fatores genômicos, epigenéticos, metabólicos e ambientais. O diagnóstico tardio e as terapias focadas apenas nos sintomas contribuem para a limitada eficácia dos tratamentos atuais. No entanto, as abordagens epigenéticas emergem como promissoras, oferecendo novas perspectivas para a detecção precoce e o tratamento de doenças neurodegenerativas. Modificações epigenéticas, como metilação do DNA e alterações na cromatina, desempenham papel crucial na regulação da função neuronal e na patogênese dessas doenças. Este artigo revisa os avanços recentes na compreensão dos mecanismos epigenéticos envolvidos na neurodegeneração e destaca potenciais estratégias terapêuticas baseadas em epigenética que podem oferecer novos horizontes para o diagnóstico e o tratamento dessas doenças.

Palavras-chave: Epigenética; Neurodegeneração, Doença de Alzheimer; Doença de Parkinson.

ABSTRACT

Neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD), pose significant global health challenges due to their high prevalence and debilitating impact. These conditions are influenced by a complex interplay of genomic, epigenetic, metabolic, and environmental factors. Late diagnosis and symptom-focused therapies contribute to the limited efficacy of current treatments. However, epigenetic approaches are emerging as promising, offering new perspectives for early detection and treatment of neurodegenerative diseases. Epigenetic modifications, such as DNA methylation and chromatin alterations, play crucial roles in neuronal function regulation and the pathogenesis of these diseases. This article reviews recent advances in understanding the epigenetic mechanisms involved in neurodegeneration and highlights potential epigenetic-based therapeutic strategies that may provide new horizons for the diagnosis and treatment of these diseases.

Keywords: Epigenetics; Neurodegeneration; Alzheimer's disease; Parkinson's disease.

- 1 Centro Universitário Inta (UNINTA)
- 2 Centro Universitário Inta (UNINTA)
- 3 Centro Universitário Inta (UNINTA)
- 4 Faculdade São Leopoldo Mandic Araras
- 5 Centro Universitário de Caratinga - UNEC
- 6 Faculdade de Enfermagem e de Medicina Nova Esperança- FACENE RN
- 7 Centro Universitário Inta (UNINTA)
- 8 Faculdade de Enfermagem e de Medicina Nova Esperança- FACENE RN
- 9 Centro Universitário Inta (UNINTA)
- 10 Faculdade de Enfermagem e de Medicina Nova Esperança- FACENE RN
- 11 Faculdade de Enfermagem e de Medicina Nova Esperança- FACENE RN
- 12 Centro Universitário Inta (UNINTA)
- 13 Centro Universitário Inta (UNINTA)
- 14 Faculdade Metropolitana (UNNESA)
- 15 Centro Universitário do Pará
- 16 Centro Universitário Inta (UNINTA)

Autor de correspondência

Clarice Terranova Agostinho - clariceterranova.faculdade@gmail.com

DOI: [10.36692/V16N2-85R](https://doi.org/10.36692/V16N2-85R)

INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas (NDDs) representam grande desafio para a saúde em países ocidentais, geralmente relacionadas ao processo de envelhecimento. Dentre essas enfermidades, a doença de Alzheimer (DA) e a doença de Parkinson (DP) são as mais prevalentes, em escala global. A DA é distúrbio progressivo que leva à perda de memória e de funções cognitivas de modo irreversível. Os principais sinais patológicos incluem o desenvolvimento de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares dentro das células, decorrentes do acúmulo do peptídeo beta-amiloide (A β) e da proteína tau hiperfosforilada ligada aos microtúbulos, respectivamente. Adicionalmente, uma das principais razões para a demência em idosos é a demência vascular (DV). Esse quadro decorre de múltiplos infartos vasculares e danos causados por problemas no cérebro e no coração, como derrames e doenças cardíacas isquêmicas.¹

As doenças cerebrovasculares e neurodegenerativas afetam aproximadamente um bilhão de pessoas em todo o mundo, como resultado de complexas interações entre fatores genômicos, epigenômicos, metabólicos e ambientais. O diagnóstico tardio, durante a progressão da doença, a escassez de biomarcadores genéticos e compreensão limitada dos mecanismos moleculares subjacentes à patologia, juntamente com o uso de terapias convencionais focadas nos sintomas, têm contribuído para a falta de eficácia dos tratamentos existentes. No entanto, a abordagem epigenética oferece nova

perspectiva, permitindo a detecção precoce de eventos patológicos pré-sintomáticos e abrindo caminho para a implementação de estratégias inovadoras destinadas a interromper ou retardar o curso da doença. Além disso, a reversibilidade e a capacidade de restauração das alterações epigenéticas, juntamente com seu potencial como alvos para intervenções farmacológicas e dietéticas, destacam os epifármacos como promissores candidatos voltados para o tratamento bem-sucedido de distúrbios multifatoriais associados à neurodegeneração¹.

A regulação da função e diferenciação neuronal são fortemente influenciadas, tanto pelo genoma quanto pelo epigenoma, os quais respondem às informações ambientais, por meio de mudanças epigenéticas. A neurodegeneração surge como consequência da desregulação tanto do genoma quanto do epigenoma. Além disso, as modificações epigenéticas, englobando alterações na estrutura da cromatina, metilação do DNA e variações nos RNAs reguladores (miRNA), exercem impacto significativo, não apenas nos distúrbios neurodegenerativos, mas também na função da memória. Tais mudanças nas células neuronais estão intrinsecamente ligadas à doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, e até mesmo a uma forma rara de neuroepigenética encontrada na doença de Prion. Logo, torna-se crucial contemplar as modificações epigenéticas no desenvolvimento de tratamentos para essas enfermidades².

Os mecanismos de regulação epigenética, incluindo a metilação do DNA, a remodelação da cromatina e as modificações pós-traducionais das histonas, desempenham papéis fundamentais em múltiplos aspectos da função e desenvolvimento neuronal. Descobertas recentes têm iluminado as funções críticas da cromatina no cérebro envelhecido, destacando a crescente percepção de que a manutenção de um cérebro saudável depende fortemente desses mecanismos epigenéticos. Nesse contexto, apresentamos os avanços recentes, com foco nas modificações das histonas e suas implicações para diversas doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (DA), a doença de Huntington (HD) e a esclerose lateral amiotrófica (ELA). Além disso, destacamos os mecanismos epigenéticos que são comuns e únicos a essas condições, apontando para abordagens terapêuticas emergentes. Portanto, os mecanismos epigenéticos não apenas desempenham papel crucial na manutenção de cérebros saudáveis, mas também abrem caminho para potenciais abordagens terapêuticas. Essas abordagens podem ser centradas nas características compartilhadas e específicas das doenças neurodegenerativas, como a DA, HD e ELA, oferecendo novas esperanças para tratamentos mais eficazes.

METODOLOGIA:

Foi realizada pesquisa abrangente na literatura disponível, com foco em Epigenética, Neurodegeneração, Doença de Parkinson e Alzheimer. A investigação abrangeu diversas bases de dados, incluindo UpToDate, MEDLINE, Scielo, Google Scholar e PubMed, cobrindo o período de 2018 até o início de 2024. A estratégia de busca utilizou uma série de palavras-chave, tanto individualmente quanto em combinações, como: “Neurodegeneração”, “Epigenética”, “Parkinson”, “Doença de Alzheimer”, “Doença de Parkinson”, “Alzheimer” e “prognóstico”. O objetivo era identificar estudos relevantes para os objetivos desta revisão. Foram incluídas publicações revisadas por pares em inglês, português e espanhol, que abordassem Neurodegeneração, Epigenética, Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson. Devido à natureza dos achados, optou-se pela síntese narrativa dos resultados dos artigos selecionados. Vale ressaltar que não foi obrigatório submeter esse projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa, considerando-se não envolver, diretamente, seres humanos, com base na resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que determina diretrizes éticas específicas para as ciências humanas e sociais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Foram encontrados aproximadamente 16 artigos que passaram pelos critérios estabelecidos - leitura dos títulos, dos resumos e de artigos por completos, de forma minuciosa, com o fito de identificar os que atendiam aos objetivos do estudo, excluído-se textos repetidos e incompletos. Ao final, restaram dez artigos que embasam a discussão dos resultados desta pesquisa.

A partir disso, foi possível perceber que as intervenções epigenéticas, dentre as quais estão os epifármacos, mostram-se, potencialmente, como novos tratamentos para doenças neurodegenerativas, incluindo doenças de Alzheimer e Parkinson, detectando, precocemente, eventos pré-sintomáticos, visando às intervenções farmacológicas e às dietéticas¹.

As mudanças epigenéticas desempenham papel crucial no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas relacionadas ao envelhecimento, como Alzheimer e Parkinson. Essas mudanças incluem a metilação do DNA, modificações de histonas e expressão de microRNAs, que podem influenciar a expressão gênica sem alterar a sequência do DNA. Fatores ambientais e de estilo de vida, como dieta e exposição a toxinas, podem induzir padrões epigenéticos aberrantes, levando à disfunção neuronal e à morte celular. Intervenções terapêuticas, como o uso de inibidores de enzimas epigenéticas (HDAC e DNMT) e compostos bioativos de alimentos (polifenóis e vitaminas), mostram potencial poder de modular

essas alterações epigenéticas de forma benéfica. Sobre isso, estudos experimentais demonstraram que tais intervenções podem melhorar a função cognitiva e reduzir a progressão das doenças neurodegenerativas, destacando-se a necessidade de mais pesquisas para desenvolver terapias epigenéticas eficazes e específicas⁴.

A pesquisa de Teijido e Cacabelos (2018) explora intervenções farmacoepigênicas como novos tratamentos potenciais para doenças neurodegenerativas, incluindo Alzheimer e Parkinson. As doenças cerebrovasculares e neurodegenerativas afetam bilhões de pessoas globalmente resultam da combinação de fatores genômicos, epigenômicos, metabólicos e ambientais. O diagnóstico tardio e o conhecimento limitado sobre biomarcadores genéticos e mecanismos moleculares das patologias contribuem para o insucesso dos tratamentos atuais. As abordagens epigenéticas oferecem novas possibilidades para a detecção precoce de eventos patológicos, permitindo a implementação de estratégias para interromper ou retardar o processo patológico. A reversibilidade das aberrações epigenéticas, juntamente com seu potencial como alvos para intervenções farmacológicas e dietéticas, colocam os “epidrogas” como candidatos promissores para tratamentos bem-sucedidos de distúrbios multifatoriais envolvendo neurodegeneração¹.

Os resultados da pesquisa realizada por Qureshi e Mehler (2021) em “Fronteiras em neuroepigenética” destacam a revolução no

entendimento sobre a importância da epigenética no sistema nervoso. O estudo abrange a herança multigeracional, o desenvolvimento cerebral, a plasticidade, as respostas ao estresse, programas regenerativos e a patogênese de doenças neurológicas. Foco significativo está nas dinâmicas dos super-enhancers e nas alterações epigenéticas associadas a doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson. Além disso, o estudo explora a relevância dos mecanismos epigenéticos em células gliais e neuronais, os impactos das modificações do DNA e da cromatina e os avanços tecnológicos para investigar e manipular o epigenoma. As conclusões desse trabalho indicam que a medicina epigenômica está pronta para abrir novas fronteiras de estudos inovadores que revelarão as bases integradas da função do sistema nervoso ao longo da vida, em resposta a lesões, estresse e doenças. A pesquisa enfatiza a necessidade de desenvolver modalidades terapêuticas inovadoras e tecnologias para monitorar funções biológicas em tempo real e estados de pré-doença. Além disso, destaca-se o potencial das terapias baseadas em epigenética para corrigir estados patológicos em doenças neurodegenerativas e desenvolver novas estratégias terapêuticas para condições complexas⁵.

Estudo sobre a doença de Parkinson (DP) apresentou o acompanhamento de um paciente diagnosticado com DP e observou a progressão dele ao longo do tempo, especialmente em relação à saúde nutricional e cognitiva. A análise

incluiu intervenções terapêuticas, medicamentos administrados, consultas médicas e outros aspectos relevantes para o manejo da doença. Os resultados revelaram melhoria significativa na qualidade de vida do paciente em termos de nutrição e cognição, destacando a eficácia das estratégias de intervenção adotadas pela equipe de saúde da Atenção Primária. A abordagem multidisciplinar empregada, que envolveu médicos, nutricionistas, fisioterapeutas e outros profissionais de saúde, demonstrou ser crucial para otimizar os resultados do tratamento⁶.

Os autores Nunes, de Lima e Orsolin, exploraram os complexos mecanismos subjacentes à DA, destacando a interplay entre a predisposição genética e as modificações epigenéticas como elementos-chave na progressão da doença. Aprofundando-se nas últimas descobertas da pesquisa, o artigo destaca como as variações genéticas e as alterações epigenéticas podem influenciar a suscetibilidade individual à DA e afetar a expressão gênica, processos neurodegenerativos e resposta a tratamentos. Ao analisar estudos recentes e evidências experimentais, os autores identificam uma rede intrincada de interações entre genes relacionados à DA, como APOE, PSEN1 e PSEN2, além de mecanismos epigenéticos, incluindo metilação do DNA, modificações de histonas e regulação de microRNAs⁸. Essa compreensão mais profunda da interseção entre genética e epigenética na DA pode abrir novas perspectivas para o desenvolvimento de terapias

personalizadas e intervenções preventivas. Destaca-se a importância de abordagens integrativas que considerem tanto componentes genéticos quanto epigenéticos da DA para compreensão mais completa de sua patogênese e potenciais alvos terapêuticos⁹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

As doenças neurodegenerativas continuam a representar desafio significativo para a saúde pública global. No entanto, a epigenética oferece novas oportunidades para compreender e tratar essas condições complexas, destacando-se como campo promissor para o desenvolvimento de terapias inovadoras. Devido à sua natureza reversível, as modificações epigenéticas apresentam-se como alvos terapêuticos viáveis, permitindo intervenções precoces e potencialmente modificadoras da doença.

A literatura revisada demonstra que intervenções epigenéticas, como os epifármacos, têm potencial para se tornar novas abordagens terapêuticas eficazes para as NDDs. A metilação do DNA, as modificações de histonas e a regulação de microRNAs emergem como áreas-chave onde intervenções específicas podem retardar ou até reverter a progressão da doença. No entanto, é essencial que futuras pesquisas continuem a explorar os mecanismos epigenéticos subjacentes às NDDs e a desenvolver estratégias terapêuticas baseadas nesses conhecimentos. Estudos adicionais são necessários para validar biomarcadores epigenéticos como ferramentas

de diagnóstico precoce e para avaliar a eficácia e segurança de novas terapias epigenéticas em ensaios clínicos.

Portanto, a integração da epigenética na prática clínica promete revolucionar o diagnóstico e o tratamento das doenças neurodegenerativas, proporcionando novas esperanças para pacientes e abrindo caminho para uma medicina mais personalizada e eficaz.

REFERÊNCIAS

1. Tejjido O, Cacabelos R. Pharmacoepigemonic Interventions as Novel Potential Treatments for Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3199. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms19103199>.
2. Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Cacabelos N, Cacabelos R. Epigenetic Biomarkers as Diagnostic Tools for Neurodegenerative Disorders. *Int J Mol Sci.* 2021;23. Disponível em: <https://doi:10.3390/ijms23010013>.
3. Berson A, Nativio R, Berger S, Bonini N. Epigenetic Regulation in Neurodegenerative Diseases. *Trends Neurosci.* 2018;41:587-598. Disponível em: <https://doi:10.1016/j.tins.2018.05.005>.
4. Murshid N, Lubis F, Makpol S. Epigenetic changes and their intervention in age-related neurodegenerative diseases. *Cellular and Molecular Neurobiology.* 2020;42:577-595. Disponível em: <https://doi:10.1007/s10571-020-00979-z>.
5. Qureshi I, Mehler M. *Frontiers in neuroepigenetics.* *Neurobiol Dis.* 2021;153:105333. Disponível em: <https://doi:10.1016/j.nbd.2021.105333>.
6. Da Silva Gonçalves F, et al. Evolução nutricional e cognitiva de um usuário com Doença de Parkinson na Atenção Primária à Saúde: Relato de caso. *Health Residencies Journal-HRJ.* 2021;2(12):3-21.
7. Duarte Ruiz M, et al. Epigenética, RNA y enfermedades neurodegenerativas. 2022.
8. Nunes GHP, de Lima MFL, Orsolin PC. A cooperação entre fatores genéticos e epigenéticos na patogênese da Doença de Alzheimer. *Research, Society and Development.* 2023;12(2):e5312238806-e5312238806.
9. Sateles LGB, Simi WB. A epigenética na prevenção da Doença de Alzheimer: Uma revisão de literatura. *TCC-Biomedicina.* 2023.
10. Sant C, et al. As influências da genética e epigenética na progressão do Alzheimer. *Revista Remecs-Revista Multidisciplinar de Estudos Científicos em Saúde.* 2023;12-12.

Observação: os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.