ARTIGO DE REVISÃO

EPIGENÉTICA: MECANISMOS FUNDAMENTAIS, POTENCIAIS APLICAÇÕES CLÍNICAS E QUESTÕES ÉTICAS

Epigenetics: fundamental mechanisms, potential clinical applications, and ethical issues

ISSN: 2178-7514

Vol. 17 | Nº. 2 | Ano 2025

Guanis de Barros Vilela Junior[1]; Ricardo Pablo Passos[1]

RESUMO

A epigenética, definida como o estudo das mudanças na expressão gênica ou no fenótipo celular causadas por mecanismos que não envolvem alterações na sequência do DNA, adiciona uma camada de complexidade biológica "acima" da genética tradicional. O objetivo deste artigo é realizar uma breve reflexão sobre seus principais conceitos, suas possíveis aplicações clínicas e as questões éticas envolvidas nesta ciência. Diferentemente das mutações no DNA, as modificações epigenéticas são geralmente reversíveis. Elas desempenham um papel essencial na regulação da expressão gênica e são fundamentais para processos como o desenvolvimento e a diferenciação celular, permitindo que células com o mesmo material genético desempenhem funções distintas. São discutidos, mesmo que brevemente, aspectos relevantes sobre a já onipresente convergência ente e epigenética e a inteligência artificial. Tais eventos colocam um importante desafio ético para a humanidade, afinal, para quem e a serviço de quem essas tecnologias estrão disponíveis?

Palavras-chave: Epigenética, inteligência artificial, ética.

ABSTRACT

Epigenetics, defined as the study of changes in gene expression or cellular phenotype brought about by mechanisms that do not involve alterations in the DNA sequence, introduces a layer of biological complexity 'above' that of traditional genetics. The aim of this paper is to offer a brief reflection upon the principal concepts of epigenetics, its potential clinical applications, and the ethical questions involved in this science. In contrast to DNA mutations, epigenetic modifications are generally reversible. They play an essential role in regulating gene expression and are fundamental to processes such as development and cellular differentiation, thereby allowing cells with identical genetic material to perform distinct functions. Furthermore, relevant aspects concerning the now ubiquitous convergence between epigenetics and artificial intelligence are discussed, albeit briefly. Such developments present a significant ethical challenge for humanity; after all, for whom, and in whose service, will these technologies be made available?

Keywords: Epigenetics, artificial intelligence, ethics.

1. International Society of Human Movement (ISHMS)

Autor de correspondência

Guanis de Barros Vilela Junior

guanis@gmail.com

INTRODUÇÃO

Por muito tempo, a sequência do DNA foi considerada a única responsável pela formação, função e transmissão de características celulares. No entanto, essa visão não explicava fenômenos como as diferenças observadas entre gêmeos idênticos ou a especialização de células com o mesmo genoma. A epigenética surgiu como a ciência que busca compreender essas mudanças reversíveis na expressão gênica que ocorrem sem alterar a sequência de nucleotídeos do DNA. Essas modificações funcionam como "etiquetas" ou marcadores moleculares que guiam a maquinaria celular sobre quais genes devem ser lidos em momentos e ambientes específicos. O conceito de epigenética foi proposto pela primeira vez por Conrad Waddington no final da década de 50 para descrever os eventos que levam ao desdobramento do programa genético para o desenvolvimento[1].

Mecanismos epigenéticos fundamentais

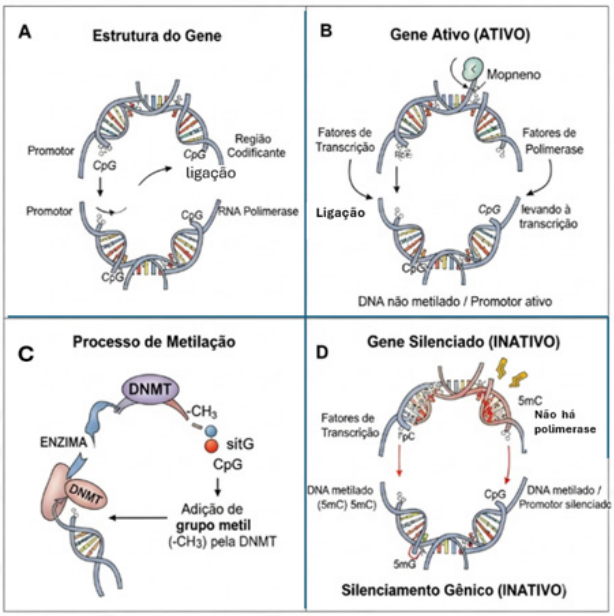
As modificações epigenéticas envolvem alterações químicas no DNA ou em proteínas associadas, que influenciam a acessibilidade à cromatina e, consequentemente, a leitura dos genes. Os principais mecanismos epigenéticos descritos na literatura especializada são:

Metilação do DNA

Este é um dos principais mecanismos epigenéticos e foi o primeiro a ser descoberto e é possivelmente o mais estudado.

A figura 1 ilustra este mecanismo, mostrando em A, a estrutura básica do gene com o promotor e a região codificante. Em B, o gene ativo, onde o DNA não metilado permite a ligação dos fatores de transcrição e da RNA polimerase. Em C, o processo de metilação, com a enzima DNMT adicionando grupos metil. E em D, o gene silenciado, onde o DNA metilado impede a transcrição.

Figura 1 – Metilação do DNA



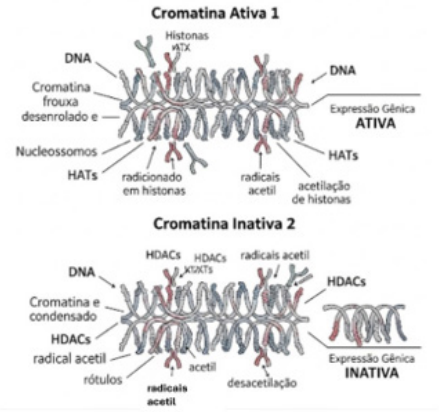
Fonte: o autor

Este mecanismo consiste na adição de um grupo metil (-CH_3) à base citosina, frequentemente em dinucleotídeos CpG. Quando a metilação ocorre em regiões promotoras de genes, geralmente impede a transcrição, silenciando esses genes. A metilação em ilhas CpG na região promotora impede que a RNA polimerase se ligue à fita de DNA, inviabilizando a formação de proteínas a partir desse gene. A metilação é crucial para o silenciamento de genes e a manutenção da identidade celular[1,2]. É um mecanismo determinado pelo ciclo ou desenvolvimento celular para o bom funcionamento do organismo. A metilação do DNA leva ao recrutamento de proteínas que compactam a cromatina. As enzimas responsáveis por essa modificação são as DNA metiltransferases (DNMTs), como DNMT1, DNMT3A e DNMT3B. O DNA hipometilado (pouco metilado) está associado à cromatina ativa e expressão gênica, enquanto o DNA hipermetilado (muito metilado) está associado à cromatina inativa e silenciamento gênico.

Modificações de Histonas

O DNA, que é muito longo, é compactado dentro do núcleo celular por proteínas chamadas histonas. O DNA se enrola em grupos de histonas, formando nucleossomos. A figura 2, ilustra o mecanismo das modificações das histonas, onde regiões compactadas em nucleossomos geralmente não podem ser transcritas.

Figura 2 – Modificações das histonas



Fonte: o autor

As histonas possuem terminações onde ocorrem muitas modificações epigenéticas. A acetilação das histonas, realizada pelas enzimas Histona Acetil-Transferases (HATs), adiciona um radical acetil (radicionando o acetil), resultando na descompactação da cromatina e permitindo a expressão gênica. As Histonas Desacetilases (HDACs) removem o radical acetil, promovendo a compactação e inibindo a transcrição. A metilação das histonas, feita pelas enzimas HMTs, pode tanto silenciar quanto ativar genes, dependendo do resíduo de aminoácido modificado. Por exemplo,

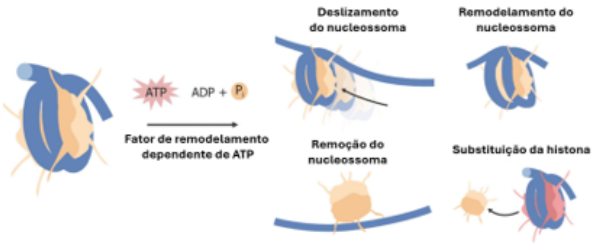
a metilação do resíduo 9 da histona 3 (H3-K9) causa desativação do gene, enquanto a metilação do resíduo 4 (H3-K4) causa ativação da expressão gênica, caracterizando o código de histonas[1,2,3].

Remodelação da Cromatina

A cromatina, a estrutura formada pelo DNA e histonas, existe em diferentes estados de compactação que afetam a acessibilidade dos genes.

A figura 3 mostra a remodelação da cromatina, evidenciando o deslizamento do nucleossoma pela cadeia de DNA, a remodelagem do nucleossoma, a remoção temporária do nucleossoma e a substituição das histonas.

Figura 3 – remodelação da cromatina



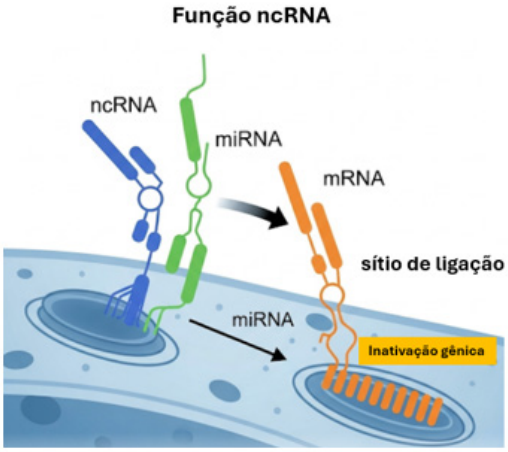
Fonte: o autor

A eucromatina é menos compactada, permitindo o acesso da maquinaria de transcrição e associada à expressão gênica. A heterocromatina é altamente condensada e associada ao silenciamento gênico. A remodelação da cromatina, influenciada pelas modificações de histonas, permite que os nucleossomos deslizem ao longo do DNA, alterando a acessibilidade e regulando a transcrição[1,2,4].

RNAs Não Codificantes (ncRNAs)

Nem todas as porções do DNA codificam para proteínas. Regiões não codificantes podem ser transcritas em RNAs que exercem funções reguladoras sem serem traduzidos. Exemplos importantes são os microRNAs (miRNAs) e os RNAs longos não codificantes (lncRNAs). Os miRNAs podem se ligar a RNAs mensageiros (mRNAs) e impedir sua tradução, silenciando a expressão do gene correspondente[1,3,6].

A figura 4 ilustra o mecanismo de RNAs não codificantes, mostrando os microRNAs e os RNAs longos não codificantes.



Fonte: o autor

Alguns estudos sugerem que 30% a 60% dos genes que codificam proteínas podem ser regulados por microRNAs. Os lncRNAs podem se ligar à fita de DNA, bloqueando a leitura de uma série de genes. A regulação exercida por RNAs ainda é uma área de estudo recente, com grandes potencialidade de avanços significativos na epigenética.

O chamado Relógio Epigenético se refere a uma estimativa da idade biológica com base nos padrões de metilação da DNA, crucial no processo de envelhecimento. Desvios nesse relógio podem indicar predisposição a doenças relacionadas ao envelhecimento. As chamadas terapias epigenéticas enfrentam a possível reversibilidade do status de metilação, sendo importante área para o aprimoramento de intervenções terapêuticas[3,4,8].

Epigenética e doenças

A disfunção dos mecanismos epigenéticos pode levar ao desenvolvimento de várias doenças. Por exemplo, a epigenética está intimamente ligada à oncogênese. Anomalias como a hipermetilação, que pode silenciar genes importantes como os supressores de tumor, e a hipometilação, que pode ativar genes oncogênicos e causar instabilidade genômica, são amplamente associadas a diversos tipos de cânceres. O microambiente tumoral também pode afetar os padrões epigenéticos normais, contribuindo para o surgimento de neoplasias. Bastante conhecidos na literatura especializada destacamos o câncer colorretal, com a hipermetilação do gene MLH1 (gene de reparo do DNA), associado à Síndrome de Lynch e a muitos casos esporádicos. No câncer de mama, a hipermetilação do gene BRCA1 (gene supressor de tumor) e a hipermetilação do gene ESR1 (gene do receptor de estrogênio). No câncer de próstata, a hipermetilação do gene GSTP1 (gene de desintoxicação). No câncer de pulmão, a hipermetilação do gene CDKN2A (p16) (gene supressor de tumor). Nas leucemias e linfomas, padrões atípicos são usados para classificar subtipos e prever a resposta

ao tratamento. Além disso, modificações em histonas como a acetilação da lisina 16 na histona H4 (H4K16ac) e a trimetilação da lisina 20 na histona H4 (H4K20me3), é comum em muitos tipos de câncer. O marcador EZH2 (Histona Metiltransferase) é frequentemente superexpresso em câncer de próstata e mama, acarretando um aumento da H3K27me3 (trimetilação da lisina 27 na histona H3), silenciando genes supressores de tumor. Outros marcadores como o miR-21 (Onco-miRNA) é usualmente superexpresso em muitos cânceres, incluindo mama, pulmão, colorretal e glioblastoma, atuando como inibidor de genes supressores de tumor[3,7,8].

Alterações nos padrões de metilação do DNA, principalmente hipermetilação, têm sido associadas a doenças como Doença de Alzheimer (DA), Parkinson, autismo, esquizofrenia, transtorno bipolar, depressão, epilepsia e transtorno de personalidade borderline. Por exemplo, a DA é caracterizada pelo acúmulo de placas beta-amiloide e emaranhados neuro fibrilares de proteína tau no cérebro. Estudos têm mostrado tanto hipometilação (diminuição) quanto hipermetilação (aumento) global do DNA em diferentes estágios e regiões cerebrais de pacientes com DA. Alguns genes específicos como a APP (Proteína Precursora Amiloide) promove alterações na metilação podem influenciar a produção de beta-amiloide. O marcador PSEN1 (Presenilina 1) sofre mutações que são causais em formas familiares de DA, e sua expressão também pode ser modulada epigeneticamente. O BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro) ao sofrer hipermetilação, pode acarretar a redução de sua expressão, tendo sido associada à diminuição da neuroproteção e plasticidade sináptica. A desregulação de enzimas que adicionam ou removem marcas de acetilação (HATs e HDACs) e metilação em histonas tem sido implicada na DA. Por exemplo, a redução da acetilação de histonas (como H3K9ac e H4K12ac) pode levar à condensação da cromatina e repressão de genes importantes para a função cognitiva[3,7,8,5].

A Doença de Parkinson (DP) é caracterizada pela perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra e pelo acúmulo da proteína alfa-sinucleína. Alterações na metilação deste gene, especialmente hipometilação em certas regiões, podem levar ao aumento da sua expressão e, consequentemente, ao acúmulo de alfa-sinucleína. Genes relacionados à função mitocondrial e estresse oxidativo estão presentes na disfunção mitocondrial sendo determinante da DP, e genes envolvidos nessas vias podem sofrer alterações epigenéticas. O marcador LRRK2 (Leucine-Rich Repeat Kinase2) mutantes são a causa mais comum de DP familiar, e sua expressão pode ser influenciada por metilação[3,7,5].

Alterações na acetilação e metilação de histonas em neurônios dopaminérgicos têm sido observadas. Por exemplo, mudanças nos níveis de H3K4me3 (marca ativadora) e H3K27me3 (marca repressora). A enzima SIRT1 (uma HDAC) tem sido implicada na regulação da expressão de genes relacionados à DP e neuroproteção.

O Transtorno Depressivo Maior (TDM), também chamada de Depressão Profunda é um transtorno de humor caracterizado por tristeza persistente, perda de interesse e outros sintomas emocionais e físicos. Vários mecanismos epigenéticos estão associados a esse transtorno, destacamos o BDNF quando hipermetilado, especialmente em resposta ao estresse crônico, acarreta a redução de sua expressão no hipocampo e outras áreas cerebrais. Alterações na metilação no gene SLC6A4 (Transportador de Serotonina, SERT), usualmente, afetam a disponibilidade de serotonina, um neurotransmissor chave na regulação do humor. A hipermetilação do gene NR3C1 (Receptor de Glicocorticoide), especialmente em indivíduos com histórico de trauma ou estresse na infância, pode levar a uma desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), frequentemente presente em quadros depressivos graves. Marcadores da depressão também estão presentes nas alterações na acetilação e metilação de histonas em regiões cerebrais como o córtex pré-frontal e o hipocampo[1,3,7]. Por exemplo, a redução da acetilação da histona H3 e da metilação H3K4 no promotor do BDNF tem sido associada à depressão. Fato é que pesquisas em epigenética já identificaram dezenas de milhares de marcadores associados a diferentes doenças.

A Influência ambiental e a herança epigenética

A epigenética permite que um organismo ajuste a expressão gênica em resposta ao ambiente, sem alterar a sequência do genoma. Fatores externos e estilo de vida, como dieta, estresse, fome, traumas emocionais e tratamentos, podem influenciar os padrões epigenéticos. Mais notavelmente, as modificações epigenéticas podem ser transmitidas ao longo das gerações, um fenômeno conhecido como herança epigenética. Estudos epidemiológicos, como o da coorte da fome holandesa, revelaram correlações entre a disponibilidade de alimentos para os avós e o aumento do risco de diabetes e doenças cardiovasculares em seus netos. A transmissão dessas marcas H3K27me3 (uma modificação de histona associada à repressão gênica) da mãe para o embrião em moscas da fruta demonstrou ser importante para o desenvolvimento embrionário. É importante, no entanto, ser cauteloso com conclusões exageradas sobre herança epigenética de trauma ou dietas milagrosas, pois a epigenética é um campo complexo e, por vezes, o termo é usado excessivamente em biologia[3,7,8].

Uma nova era: Epigenética e Inteligência Artificial

A Inteligência Artificial (IA) tem revolucionado a epigenética ao capacitar os pesquisadores a lidarem com a imensa complexidade e o volume de dados gerados por estudos epigenômicos. Algoritmos de aprendizado de máquina, um subcampo da IA, são particularmente hábeis em identificar padrões sutis e correlações nesses vastos conjuntos de dados (Big Data), permitindo a descoberta de

novas assinaturas epigenéticas e a compreensão de como elas governam a expressão gênica em estados de saúde e doença.

Uma das contribuições mais significativas da IA reside na predição e identificação de marcadores epigenéticos. Modelos de aprendizado de máquina podem ser treinados para prever com alta acurácia, precisão e especificidade sítios de modificações epigenéticas, como regiões de metilação do DNA ou locais específicos de modificação de histonas, mesmo em regiões do genoma ainda pouco exploradas. Além disso, a IA é crucial na associação desses marcadores com fenótipos específicos, como o risco de desenvolvimento de câncer, doenças neurodegenerativas, doenças crônicas ou a resposta a tratamentos, acelerando a descoberta de biomarcadores para diagnóstico precoce, prognóstico e monitoramento terapêutico. A capacidade de integrar dados epigenômicos com outras camadas de informação biológica (genômica, transcriptômica, proteômica) também é potencializada pela IA oferecendo uma visão mais sistêmica dos processos celulares. A sinergia entre IA e epigenética promete impulsionar o desenvolvimento da medicina de precisão e a descoberta de novas terapias, podendo auxiliar na identificação de novos alvos terapêuticos no epigenoma e no desenho de fármacos capazes de modular especificamente essas marcas epigenéticas desreguladas em doenças. Ademais, ao modelar as complexas redes de interação epigenética, a IA contribui para um entendimento mais profundo dos mecanismos fundamentais pelos quais os fatores ambientais e o estilo de vida influenciam a expressão gênica ao longo da vida, abrindo novas perspectivas para intervenções preventivas e personalizadas.

Considerações finais ou o dilema ético intrínseco à epigenética

Como acontece com o processo de amadurecimento de toda tecnologia com potencial disruptivo, a epigenética, suas aplicações e disponibilidade, explicitam um significativo desafio ético e humanitário. Em um mundo que vive sob o signo de que vale mais, quem mais capital financeiro tem, mesmo que seja, um político corrupto, um estuprador, um narcotraficante, fica claro que o abismo das desigualdades materiais talvez seja menor que o das desigualdades éticas e morais. O ser humano é por natureza, simultaneamente, bom e mal, anjo e demônio. A epigenética e suas promessas espetaculares repetirão a ladainha milenar da exclusão, da segregação e dos preconceitos? Quem sabe, se a grande fome de ética em que vivemos, produza em todos nós marcadores epiéticos e que um dia saibamos valorizar os outros, os animais, todos os ecossistemas, como valorizamos nossas mães, pais e filhos. Talvez a percepção que poucos têm, seja que a epigenética seja uma bomba biológica que um dia explode em um desequilíbrio generalizado em nosso corpo. Alguns tipos de câncer, uma doença neurológica, outra cardiovascular, uma renal; é vasto o cardápio

de nossas derradeiras dores. Sim, a epigenética poderá prorrogar nosso estado de equilíbrio e uma vida saudável, mas como disse Marx, "tudo que é sólido desmancha no ar". Todos, sem uma única exceção, voltaremos a ser poeira cósmica.

REFERÊNCIAS

1. Maulik, Gautam. Nutrition, epigenetic mechanisms, and human disease. Boca Raton, FL Taylor & Francis. 2011.
2-Jablonka, Eva. Evolution in four dimensions: genetic, epigenetic, behavioral, and symbolic variation in the history of life. Massachusetts Institute of Technology: 2005.
3-Haslberger, Alexander G. Epigenetics and Human Health. Weinheim: Wiley-Vch Verlag GmbH & Co. 2010.
4-Tollefsbol, Trygve O. Epigenetics of Aging. New York: Springer. 2010.
5-Chadwick, Brian P. Epigenetics- Current Research and Emerging Trends. Tallahassee, FL: Caister Academic Press. 2015.
6-Allis, C. David; Jenuwein, Thomas; Reinberg, Danny; Caparros, Marie-Laure. Epigenetics. New York: Cold Spring Harbor, 2007.
7-Carey, Nessa. The epigenetics revolution: how modern biology is rewriting our understanding of genetics, disease, and inheritance. New York: Columbia University Press. 2012.
8-Ennis, C.; Pugh, O. Introducing Epigenetics. London: Icon Books Ltd.: 2017.

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