



REGIANE VITORIA SANTOME FERREIRA

IMPORTÂNCIA DA EPIGENÉTICA PARA A PREVENÇÃO DE DOENÇAS HEREDITÁRIAS

Primavera do Leste
2022

REGIANE VITORIA SANTOME FERREIRA

IMPORTÂNCIA DA EPIGENÉTICA PARA A PREVENÇÃO DE DOENÇAS HEREDITÁRIAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado às Faculdades Integradas de Primavera do Leste, Universidade de Cuiabá – UNIC, como requisito parcial para a obtenção do título de graduado em Biomedicina.

Orientadora: Nagila Bortolato

REGIANE VITORIA SANTOME FERREIRA

IMPORTÂNCIA DA EPIGENÉTICA PARA A PREVENÇÃO DE DOENÇAS HEREDITÁRIAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado às Faculdades Integradas de Primavera do Leste, Universidade de Cuiabá – UNIC, como requisito parcial para a obtenção do título de graduado em Biomedicina.

BANCA EXAMINADORA

Prof(a). Titulação Nome do Professor(a)

Prof(a). Titulação Nome do Professor(a)

Prof(a). Titulação Nome do Professor(a)

Primavera do Leste, __ de dezembro de 2022.

FERREIRA, Regiane Vitoria Santome. **Importância da epigenética para a prevenção de doenças hereditárias**. 2022. 28 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Faculdades Integradas de Primavera do Leste, Universidade de Cuiabá – UNIC, Primavera do Leste, 2022.

RESUMO

As doenças hereditárias vêm sendo estudadas pela epigenética, que é uma ciência de atuação nas variações do ácido desoxirribonucleico, para conter a propagação de genes de pai para filho. O objetivo geral foi compreender a importância da epigenética para a hereditariedade humana, fatores que causam as adversidades entre o biológico, patológico e ambientais. Os objetivos específicos foram discorrer a genética e os conceitos básicos quanto à transmissão de características de pais para filhos através dos genes, bem como os princípios da hereditariedade; entender o conceito de epigenética e a diferença entre doenças genéticas; e abordar as contribuições da epigenética para a conscientização do indivíduo quanto ao impacto de reverter as doenças hereditárias. A metodologia foi uma revisão de literatura, de pesquisa qualitativa e descritiva, de livros e artigos publicados em revista e jornais impressos ou localizados em bases de dados eletrônicos, publicados nos últimos 10 anos. Entre os resultados, as doenças podem ser genéticas e hereditárias, em que a do tipo genética é uma condição que ocorre devido a uma anormalidade no genoma do indivíduo; e a doença hereditária é uma condição causada por uma mutação de um gene que pode ser caracteristicamente transmitida de uma geração para outra. A epigenética pode contribuir com doenças hereditárias neuropsicológicas, tais como na esquizofrenia, transtorno bipolar transtorno, depressão, transtorno de estresse pós-traumático, ansiedade, transtorno por uso de substâncias e autismo. Também pode promover mudanças que beneficiem no tratamento de infecções, câncer, nutrição durante a gravidez, dependência química, entre outras. A epigenética é um avanço das pesquisas relacionadas a metilação do ácido desoxirribonucleico e a possibilidade de reverter o quadro de doenças hereditárias com a mudança do estilo de vida, de eventos ambientais e/ou comportamentais. É uma ciência que pode auxiliar na pesquisa de novas tecnologias e substâncias para a cura e/ou prevenção de doenças hereditárias. Conclui-se que a biomedicina exerce papel fundamental nesse avanço de atuação da epigenética, para a prevenção e cura de doenças hereditárias.

Palavras-chave: Cromossomos. Doença Genética. Doença Hereditária. Epigenética. Herança Genética.

FERREIRA, Regiane Vitoria Santome. **Importance of epigenetics for the prevention of hereditary diseases**. 2022. 28 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Faculdades Integradas de Primavera do Leste, Universidade de Cuiabá – UNIC, Primavera do Leste, 2022.

ABSTRACT

Hereditary diseases have been studied through epigenetics, which is a science of acting on variations in deoxyribonucleic acid, to contain the propagation of genes from father to son. The general objective was to understand the importance of epigenetics for human heredity, factors that cause adversities between the biological, pathological, and environmental. The specific objectives were to discuss genetics and the basic concepts regarding the transmission of characteristics from parents to children through genes, as well as the principles of heredity; understand the concept of epigenetics and the difference between genetic diseases; and address the contributions of epigenetics to the individual's awareness of the impact of reversing hereditary diseases. The methodology was a literature review, qualitative and descriptive research, of books and articles published in magazines and printed newspapers or located in electronic databases, published in the last 10 years. Among the results, diseases can be genetic and hereditary, where the genetic type is a condition that occurs due to an abnormality in the individual's genome; and hereditary disease is a condition caused by a mutation of a gene that can characteristically be transmitted from one generation to another. Epigenetics may contribute to inherited neuropsychological disorders, such as in schizophrenia, bipolar disorder, depression, post-traumatic stress disorder, anxiety, substance use disorder and autism. It can also promote changes that benefit the treatment of infections, cancer, nutrition during pregnancy, chemical dependency, among others. Epigenetics is a breakthrough in research related to deoxyribonucleic acid methylation and the possibility of reversing hereditary diseases with changes in lifestyle, environmental and/or behavioral events. It is a science that can help in the research of new technologies and substances for the cure and/or prevention of hereditary diseases. It is concluded that biomedicine plays a fundamental role in this advance in the performance of epigenetics, for the prevention and cure of hereditary diseases.

Keywords: Chromosomes. Genetic Disease. Hereditary Disease. Epigenetics. Genetic Inheritance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Cromossomos na célula.....	11
Figura 2 – 23 pares de cromossomos humanos.....	12

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5hmC	5-Hidroximetilcitosina
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
BIREME	Biblioteca Regional de Medicina
BRCA1	<i>Breast Cancer Gene 1</i>
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CNPQ	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CpG	Citosina/Fosfato/Guanina
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DNAhme	Hidroximetilação do Ácido Desoxirribonucleico
DNAme	Ácido Desoxirribonucleico de Metilação
HPTM	Modificações Pós-Traducionais de Histonas
IL-12B	<i>Interleukin 12B</i>
NR3C1	<i>Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1</i>
RNA	Ácido Ribonucleico
Scielo	Biblioteca Eletrônica Científica Online

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. GENÉTICA E HEREDITARIEDADE	10
2.1 PRINCÍPIOS DA HEREDITARIEDADE	12
3. EPIGENÉTICA E A DIFERENÇA ENTRE AS DOENÇAS GENÉTICAS E HEREDITÁRIAS	16
4. BENEFÍCIOS DA EPIGENÉTICA NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS HEREDITÁRIAS	21
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
REFERÊNCIAS.....	27

1. INTRODUÇÃO

A ideia de que mudanças epigenéticas podem servir como biomarcadores de detecção de doenças, prognóstico e resposta ao tratamento foi recentemente impulsionada em muitos campos relacionados à saúde, incluindo a neuropsiquiatria e estudos de transtornos como o da obesidade. Os mecanismos epigenéticos têm sido tradicionalmente definidos como processos moleculares associados à especificação da linhagem celular, particularmente durante o desenvolvimento inicial.

Nas últimas décadas, essa definição se expandiu com o reconhecimento de que vários desses processos também são dinâmicos e podem integrar sinais intrínsecos e extrínsecos ao genoma. Por sua vez, facilita a adaptação de um organismo ao seu ambiente por meio de mudanças sustentadas na expressão gênica.

O tema da importância da epigenética para os transtornos hereditários trata de evidências estabelecidas no organismo e que, muitas vezes, passam despercebidas. Essas evidências podem levar a prevenção de doenças com ações e feitos para não comprometer toda a homeostasia do organismo.

Justifica-se a pesquisa, que o material genético serve para estabelecer uma segunda geração mais saudável, influenciando na prevenção de futuras anomalias ou de desencadeamento de doenças transmitidas hereditariamente. Além disso, estabelece um conhecimento aprofundado sobre o material genético, evitando-se que as doenças fisiológicas ou patológicas sejam passadas de mãe para filho.

Também é fundamental para a comunidade acadêmica e profissionais da saúde, que o estudo da genética e hereditariedade, consiste em estabelecer uma melhor longevidade as demais gerações, bem como na prevenção de doenças. Nesse sentido, beneficia-se a sociedade em geral com a prevenção de doenças hereditárias como a obesidade, ou mesmo para a extinção de certos fatores ambientais que possam ser acometidos por negligência ou falta de conhecimento.

A sequência genética através da epigenética é uma forma de compreender as doenças hereditárias e seus fatores. Assim, consegue-se desenvolver uma intervenção preventiva com aquelas pessoas que possuem os fatores que originam as doenças hereditárias. Para isso, o estudo apresentou a seguinte problemática: de que forma a epigenética contribui para a prevenção de doenças hereditárias?

O objetivo geral foi compreender a importância da epigenética para a hereditariedade humana, fatores que causam as adversidades entre o biológico, patológico e ambientais. Os objetivos específicos foram discorrer a genética e os conceitos básicos quanto à transmissão de características de pais para filhos através dos genes, bem como os princípios da hereditariedade; entender o conceito de epigenética e a diferença entre doenças genéticas; e abordar as contribuições da epigenética para a conscientização do indivíduo quanto ao impacto de reverter as doenças hereditárias.

O presente estudo consistiu em uma revisão de literatura, sendo uma pesquisa qualitativa e descritiva. Foi uma pesquisa baseada em livros e artigos publicados em revista e jornais impressos ou localizados em bases de dados eletrônicos, tais como Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ). Foram utilizadas publicações dos últimos 10 anos, com os seguintes descritores de procura: cromossomos; doença genética; doença hereditária; epigenética; herança genética. A exclusão de pesquisas foi pelo período fora do estipulado acima e de publicações com problemas na metodologia, que estavam fora das normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

2. GENÉTICA E HEREDITARIEDADE

A genética estuda a transmissão de características de pais para filhos ao longo das gerações, o que se denomina herança biológica ou hereditariedade. Apesar de a herança biológica desafiar a curiosidade das pessoas desde a pré-história, a genética desenvolveu-se de maneira mais expressiva apenas no século XX (NUSSBAUM *et al.*, 2016).

Já a genética é a ciência que trata dos mecanismos responsáveis pelas semelhanças e diferenças entre espécies intimamente relacionadas. O termo 'genético' foi cunhado por William Bateson em 1905. É derivado da palavra grega '*genesis*' que significa crescer ou tornar-se. Assim, a genética é o estudo da hereditariedade e das variações hereditárias, é o estudo da transmissão das características do corpo: ou seja, semelhanças e diferenças, de pais para filhos e as leis relacionadas a essa transmissão (MOALEM; LAPLANTE, 2016).

O melhoramento como se denomina a tecnologia de seleção genética voltada à produção de linhagens úteis, também foi largamente empregado para obtenção de plantas ornamentais e animais de estimação. Os novos conhecimentos genéticos também permitiram descobrir como certas doenças são transmitidas ao longo das gerações e estimar a probabilidade de uma criança ser afetada por uma enfermidade genética presente na linhagem familiar (SCHAEFER; THOMPSON, 2015).

Os seres vivos herdam de seus pais as instruções sobre como produzir suas diferentes características. Essas instruções são denominadas genes e estão codificadas na molécula de DNA que constituem os cromossomos. Os genes comandam o funcionamento das células e, assim, determinam as características hereditárias (NUSSBAUM *et al.*, 2016).

Considera-se uma matéria multiforme a genética e está relaciona-se com a variação e hereditariedade de todos os organismos vivos. Nesse vasto campo, tem-se a genética humana que é a ciência da variabilidade e hereditariedade intensificadas nos seres humanos, dando-se ênfase a genética médica que estuda a variação genética humana essencialmente clínica. Tanto a genética humana como a genética médica são áreas que apresentam uma extensa superposição e que diversos geneticistas as consideram sinônimos (FRANCIS, 2015).

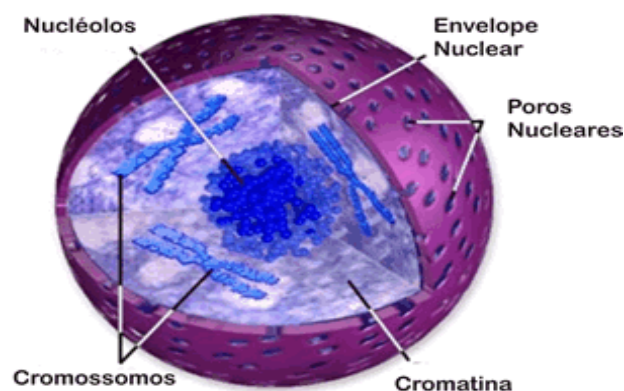
Os caracteres hereditários dos pais vão através dos cromossomos dos pais para os filhos. O número e o tipo de cromossomos variam entre as espécies. Por exemplo, são 22 cromossomos no feijão; 48 cromossomos no chimpanzé; 78 cromossomos no cão; e no homem são 46 (SCHAEFER; THOMPSON, 2015).

Os cromossomos apresentam duas substâncias químicas, as proteínas e os ácidos nucléicos e é encontrado no DNA. Este é formador do gene humano e cada gene apresenta um código específico, que é uma forma de 'instrução' química capaz de controlar um tipo de característica humana, tais como a altura, cor da pele, o tipo de cabelo, entre outros (GRIFFITHS *et al.*, 2013).

Um cromossomo abriga diversos genes, que são dispostos em ordenação linear ao longo de filamentos. Nos dias de hoje, a estimativa é de que cada célula do homem possa ter cerca de 20 mil até 25 mil genes. A diferença cromossômica se dá quanto ao tamanho, à forma e ao número de genes contidos (FRANCIS, 2015).

A funcionalidade normal das células no corpo humano necessita que todos os cromossomos estejam na transmissão reprodutiva, ou seja, dois cromossomos ou o par de cada tipo, que são denominadas células diploides (Figura 1). Excluindo-se as células de reprodução humanas que são os gametas, as demais células humanas são diploides (GRIFFITHS *et al.*, 2013).

Figura 1 – Cromossomos na célula



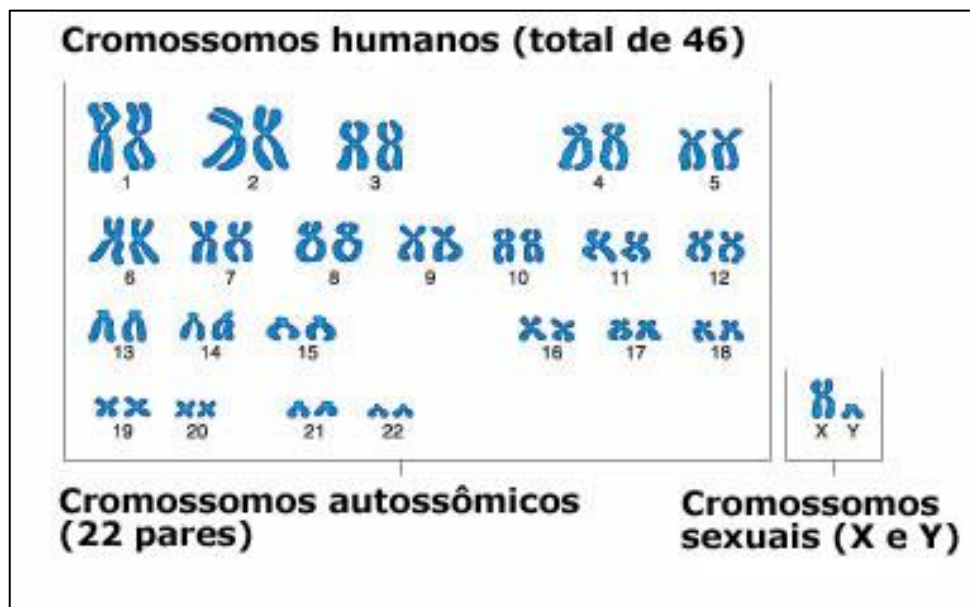
Fonte: Griffiths *et al.* (2013, p. 126)

Contudo, algumas células apresentam no interior do núcleo apenas um tipo de cromossomo, que são denominadas células haploides. Os espermatozoides e os óvulos são os gametas humanos e contêm células haploides. Desta forma, não há

funcionalidade dos gametas até encontrarem o gameta do sexo oposto e desenvolverem a sua carga genética (SCHAEFER; THOMPSON, 2015).

No corpo humano, os espermatozoides (homem) e o óvulo (mulher) apresentam 23 tipos diferentes de cromossomos, ou seja, apenas um cromossomo para cada tipo no sexo oposto. Assim, apresenta-se nos gametas humanos $n = 23$, onde n é o número de cromossomos diferenciados. As outras células humanas possuem dois cromossomos de cada tipo, ou seja, 46 cromossomos (23 pares) no interior de seu núcleo e são representadas por $2n = 46$ (Figura 2) (NUSSBAUM *et al.*, 2016).

Figura 2 – 23 pares de cromossomos humanos



Fonte: Genomika (2014, p. 1)

De dois em dois os cromossomos são agrupados e formam as células diploides do corpo humano, sendo que cada par apresenta o mesmo tipo por serem de tamanho, forma e número de genes iguais. Cada par apresenta um cromossomo que foi transferido do pai e outro de origem materna (GRIFFITHS *et al.*, 2013).

2.1 PRINCÍPIOS DA HEREDITARIEDADE

A hereditariedade é o termo usado para transmissão dos traços de uma geração para a próxima geração. É devido à hereditariedade que os filhos se parecem

com seus pais, também explica por que os cães sempre dão à luz filhotes e nunca gatinhos. Ela é responsável pela semelhança entre indivíduos de uma mesma espécie (MOALEM; LAPLANTE, 2016).

Para Griffiths *et al.* (2013), a compreensão dos princípios da seleção genética permitiu obter linhagens de animais e de plantas mais produtivas e saborosas, além de ricas em vitaminas, com menos substâncias tóxicas, etc. A produção animal de alimentos vem aumentando e melhorando em qualidade graças à aplicação de novas tecnologias baseadas em conhecimentos genéticos.

O processo de hereditariedade é universal entre todos os organismos vivos e a variação genética se refere a modificação em uma população ou espécie. A genética é o estudo da hereditariedade e variação nos organismos vivos. Desta forma, a genética de transmissão e a citogenética ajudaram os cientistas a investigar a base biológica da hereditariedade (FRANCIS, 2015).

Na genética de transmissão, os organismos são cruzados para estudar o padrão de herança nos descendentes. As técnicas citológicas ajudam na compreensão da reprodução célula e com o avanço da biologia molecular, suas ferramentas e técnicas, os biomédicos estão aptos a compreender a base genética da herança de características e variações presentes em diversos organismos (MOALEM; LAPLANTE, 2016).

Os princípios da hereditariedade, estabelecidos no início do século XX, podem ser resumidos nos seguintes pontos: as 'instruções genéticas' são heranças passadas dos pais aos filhos, que são os genes e a partir destes surgem as características do novo ser; os gametas transmitem os genes, que vai de geração a geração. Desta forma, a tipicidade da espécie se dá com o conjunto total de genes que formam o gameta; aos pares são originados os genes de seres diploides, que acontece com a fusão de dois gametas, um transferido pela mãe e o outro pelo pai no processo de reprodução humana (SCHAEFER; THOMPSON, 2015).

Acontecem duas versões para cada gene, uma vinda do pai e outra da mãe, que podem ser diferentes ou iguais entre si, onde são chamados de alelos e não há mistura no filho, apenas separam-se na formação de gametas. Utiliza-se o termo homozigótico para designar indivíduos portadores de dois alelos iguais de um gene. Se dois alelos de um gene do indivíduo forem diferentes, ele é denominado heterozigótico (GRIFFITHS *et al.*, 2013).

Gregor Johann Mendel é conhecido como o pai da genética, pois foi o primeiro a mostrar o padrão de herança de traços de uma geração para a próxima geração. Ele fez sua pesquisa sobre a ervilha de jardim, *Pisum sativum* e selecionou 7 pares de características contrastantes como a coloração vermelha e amarela da vagem, sementes redondas e enrugadas, plantas altas e baixas, etc. e cruzou as plantas para entender seu padrão de herança (MOALEM; LAPLANTE, 2016).

Segundo Francis (2015), Mendel deu três leis fundamentais de herança, sendo as seguintes: lei da dominância, na condição heterozigótica do genótipo para um par de alelos, o alelo que se expressa fenotipicamente é dominante e aquele que não consegue se expressar é recessivo; lei da segregação, afirma que, embora os alelos de um personagem permaneçam juntos por muito tempo, eles não se misturam e se separam no momento da gametogênese, de modo que cada gameta recebe apenas um alelo de uma característica, que é dominante ou recessivo; e lei da seleção independente, quando mais de um par de caracteres são levados em consideração, os alelos de um caractere podem sofrer qualquer tipo de combinação para dar origem a um fenótipo diferente de ambos os pais.

Qualquer diferença presente entre indivíduos de qualquer espécie, causada por diferença genética ou pelo efeito de fatores ambientais, é chamada de variação. A variação pode ser mostrada na aparência física, metabolismo, comportamento, aprendizado e habilidade mental, e outros caracteres óbvios (MOALEM; LAPLANTE, 2016).

As variações podem ser classificadas em dois tipos: genotípicas e somáticas. As variações genotípicas se referem as diferenças no genoma, podendo ser devido à estrutura ou número de cromossomos presentes nas células ou diferença nos constituintes genéticos dos cromossomos. Pele, cabelo, cor dos olhos, altura são algumas das variações genotípicas dos animais (FRANCIS, 2015).

Uma variação só pode ser confirmada como genotípica fazendo experimentos de cruzamento. Já as variações somáticas não são hereditárias, pois não acontecem por alterações nos alelos ou cromossomos e sim, referente a diversos fatores, tais como a nutrição, clima e outras interações sociais (MOALEM; LAPLANTE, 2016).

Nota-se que a genética e fatores da hereditariedade são importantes para compreender a atuação da epigenética, com pesquisas que venham encontrar a cura

de diversas doenças hereditárias, ou mesmo na prevenção delas. Portanto, o próximo capítulo apresenta as diferenças entre doenças genéticas e doenças hereditárias.

3.EPIGENÉTICA E A DIFERENÇA ENTRE AS DOENÇAS GENÉTICAS E HEREDITÁRIAS

Desde a década de 40 que a epigenética humana vem sendo essencial e desponta como método preventivo de diversas doenças e mais um recurso da medicina na prevenção de patologias, através da origem do aconselhamento genético. As estimativas apontam que cerca de sessenta síndromes identificadas estejam relacionadas às anomalias cromossômicas, consideradas mais comuns que os distúrbios monogênicos analisados na totalidade, denominadas de doenças genéticas (FRANCIS, 2015).

Conceitua-se epigenética como os novos conhecimentos da genética permitem descobrir como certas doenças são transmitidas ao longo das gerações e estimar a probabilidade de uma criança ser afetada por uma enfermidade genética presente na linhagem familiar, ou seja, as doenças hereditárias. Os seres vivos herdaram de seus pais as instruções sobre como produzir suas diferentes características, essas instruções são denominadas genes e estão codificadas na molécula de DNA que constituem os cromossomos. Os genes comandam o funcionamento das células e, assim, determinam as características hereditárias (NUSSBAUM *et al.*, 2016).

Considera-se uma matéria multiforme a epigenética e relaciona-se com a variação e hereditariedade de todos os organismos vivos. Nesse vasto campo, tem-se a genética humana que é a ciência da variabilidade e hereditariedade intensificadas nos seres humanos, dando-se ênfase a genética médica que estuda a variação genética humana essencialmente clínica. Tanto a genética humana como a genética médica são áreas que apresentam uma extensa superposição e que diversos geneticistas as consideram sinônimos (FRANCIS, 2015).

Os genes desempenham um papel importante na saúde das pessoas, mas também os comportamentos e ambiente, como a alimentação e atividades físicas. A epigenética é o estudo de como os comportamentos e ambiente podem causar mudanças que afetam a maneira como os genes funcionam. Ao contrário das alterações genéticas, as alterações epigenéticas são reversíveis e não alteram a sequência de DNA, mas podem alterar a forma como o corpo lê uma sequência de DNA (GRIFFITHS *et al.*, 2013).

A expressão gênica se refere a frequência ou quando as proteínas são criadas a partir das instruções dentro dos genes. Embora as alterações genéticas possam alterar qual proteína é produzida, as alterações epigenéticas afetam a expressão gênica para ativar e 'desativar' os genes. Cita-se como exemplo, a dieta e exercícios que podem resultar em mudanças epigenéticas, é fácil ver a conexão entre os genes e seus comportamentos e ambiente (NUSSBAUM *et al.*, 2016).

Algumas doenças são causadas por certas anormalidades na estrutura do DNA que podem ser transferidas de uma geração para outra ou parar no indivíduo afetado ali mesmo. Esta é a ideia básica sobre a qual se discutem os aspectos genéticos e hereditários de uma doença e muitas pessoas usam esses termos de forma intercambiável devido às suas características comuns, que não são muito fáceis de diferenciar umas das outras (MOALEM; LAPLANTE, 2016).

A principal diferença entre doenças genéticas e hereditárias é que a doença genética é uma condição que ocorre devido a uma anormalidade no genoma do indivíduo. Já a doença hereditária é uma condição causada por uma mutação de um gene que pode ser caracteristicamente transmitida de uma geração para outra (SCHAEFER; THOMPSON, 2015).

Uma doença hereditária é definida como qualquer condição de saúde, causada por uma mutação de um gene que pode ser caracteristicamente transmitida de uma geração para outra. De fato, as condições presentes nos pais também podem ser observadas nos descendentes devido à capacidade de transmissão de características por meio de genes defeituosos, por exemplo, a síndrome de Down, esferocitose, acondroplasia, hemofilia, anemia falciforme, distrofia muscular, síndrome de Turner, albinismo, galactosemia, entre outras (FRANCIS, 2015).

Tem-se conhecimento que os distúrbios cromossômicos perfazem uma categoria fundamental de doenças genéticas e respondem por uma gama de toda reprodução desperdiçada, bem como nas malformações congênitas, no retardamento mental e desempenha papel fundamental na patogenia cancerígena. As anomalias cromossômicas se responsabilizam por cerca de 60% ou mais das síndromes identificadas, que de maneira coletiva tornam-se mais comuns que a totalidade dos distúrbios monogênicos mendelianos (SCHAEFER; THOMPSON, 2015).

De acordo com Souto (2012), cinco grupos de distúrbios genéticos foram registrados pela genética médica: distúrbios relacionados à monogênia, deficiência de

glicose-6- fosfato-desidrogenase, anemia falciforme, deficiência de adenosina-desaminase, hemofilia A, deficiência de alfa1-antitripsina, distrofia miotônica, distrofia muscular de Duchenne, doença de Huntington, hipercolesterolemia familiar, doença de Tay-Sachs, fenilcetonúria, fibrose cística, neurofibromatose tipo I, osteogênese imperfeita, retinoblastoma, síndrome do X frágil, talassemia, tumor de Wilms; distúrbios considerados multifatoriais, as malformações congênitas como as cardiopatias congênitas, defeitos do tubo neural, fenda labial com ou sem fenda palatina; doenças adultas, alguns tipos de câncer, diabetes mellitus, doenças das artérias coronárias; distúrbios relacionados às mitocôndrias, neuropatia óptica hereditária de Leber; e distúrbios da citogenética, Síndrome de Down, trissomia do cromossomo 18, trissomia do 13, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, síndrome do XXX, síndrome do XYY, síndrome de Prader-Willi.

Os cromossomos podem apresentar anomalias tanto numéricas como estruturais, que tem o envolvimento um ou mais autossomos, cromossomos sexuais ou ambos. A forma mais comum de anomalia cromossômica clínica é a aneuploidia, que apresenta um número anormal de cromossomos quanto ao exemplar extra ou inexistente, que se relaciona ao mau desenvolvimento físico ou mental, ou ambos (SCHAEFER; THOMPSON, 2015).

A troca de segmentação entre cromossomos não homólogos, também denominados translocações recíprocas são relativamente comuns. Porém, não se costuma apresentar qualquer resultado fenotípico, ainda que se associem ao risco mais alto de prole anormal (GRIFFITHS *et al.*, 2013).

Este é um momento marcante para o campo da epigenética, a ideia de que mudanças epigenéticas podem servir como biomarcadores de detecção da doença, prognóstico e resposta ao tratamento foi recentemente impulsionado em muitos campos relacionados com a saúde, incluindo a neuropsiquiatria. Mecanismos epigenéticos têm tradicionalmente definido como processos moleculares associados com a especificação da linhagem celular, particularmente durante o desenvolvimento precoce (VIOLA; FRIES, 2019).

Nas últimas décadas, essa definição tem expandido com o reconhecimento de que vários desses processos também são dinâmicos e podem integrar processos intrínsecos e sinais extrínsecos no genoma, que por sua vez facilita a adaptação de um organismo ao seu ambiente através de mudanças sustentadas na expressão

gênica. Mecanismos epigenéticos, incluindo o repertório de DNA, histonas e modificações de cromatina, bem como o papel de não codificantes RNAs e edição de DNA/RNA, podem ser rápidos e duradouros, fornecendo regulação afinada da expressão gênica induzida pela experiência (ARRIETA *et al.*, 2019).

A compreensão do papel desses mecanismos nos transtornos mentais e processos cerebrais aumentou consideravelmente nas últimas duas décadas. A evidência começou de modelos pré-clínicos, que a exposição a eventos de aprendizagem e ambientes adversos podem regular a transcrição de genes bem conhecidos implicados na neuroplasticidade (por exemplo, BDNF) e resposta ao estresse (por exemplo, NR3C1) no cérebro (VIOLA; FRIES, 2019).

Na era da associação de todo genoma, estudos em todo o epigenoma têm revelado novos candidatos envolvidos na assinatura molecular de doenças psiquiátricas, distúrbios e diferenças individuais em amostras clínicas, que adicionou outra camada de complexidade a descobertas genéticas. A metilação do DNA é o mecanismo epigenético mais amplamente estudado (VARELA *et al.*, 2022).

Esta modificação do DNA é encontrada em resíduos da citosina predominantemente no dinucleotídeo CpG. Sua presença foi correlacionada com o silenciamento de genes e ativação, dependendo de onde se acumula no genoma, por exemplo, promotor versus corpo gênico (ARRIETA *et al.*, 2019).

Todo o genoma com as alterações na metilação do DNA no sangue periférico já tem sido associado a condições psiquiátricas, incluindo o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, esquizofrenia e transtornos de humor e ansiedade. No entanto, poucos estudos exploraram indivíduos com transtornos por uso de substâncias (VIOLA; FRIES, 2019).

Os primeiros estudos foram realizados em indivíduos dependentes de tabagismo ou transtorno de substância alcoólica. Contudo, especificamente em relação à cocaína, as evidências foram limitadas a um único estudo que explorou o estado de metilação periférica do DNA em dependentes de polissubstâncias (ARRIETA *et al.*, 2019).

Uma pesquisa recente identificou 186 posições metiladas diferentes, entre pacientes com uso de cocaína e controles saudáveis usando DNA convertido em bissulfito e matrizes de genoma. No primeiro, de associação ampla do epigenoma com pacientes dependentes de cocaína, os autores usaram uma abordagem de rede

gênica entre genes diferencialmente metilados, revelando uma via afetada pela dependência, que implica na transcrição de genes e regulamento de cromatina (VIOLA; FRIES, 2019).

Porém, aconselha-se cautela na interpretação de seus resultados antes que possam ser replicados em estudos com tamanhos de amostras maiores que incluam ambos os sexos, principalmente em associação com outras variáveis clínicas relevantes. Assim, a contribuição dos estudos epigenéticos para o campo da neuropsiquiatria é excepcionalmente encorajador (ARRIETA *et al.*, 2019).

Evidências sugerem que pelo menos parte dos CpGs metilados detectados no sangue de pacientes psiquiátricos se correlaciona com a metilação do cérebro post mortem, fortalecendo a ideia da metilação periférica do DNA como uma parcela do cérebro e seu uso como um biomarcador útil. Além disso, as alterações de metilação do DNA em CpGs específicos foram sugeridos como poderosos biomarcadores do envelhecimento entre os pacientes com transtornos de humor, que enfatiza a importância de tais mecanismos epigenéticos em outros endofenótipos de relevância para a neuropsiquiatria (VIOLA; FRIES, 2019).

A compreensão da complexidade da epigenética pesquisada está aumentando rapidamente com a descoberta de novos marcadores epigenéticos e o uso crescente de técnicas de sequenciamento profundo e investigações específicas de tipo celular. Nesta era de 'ômicas' (tecnologias recentes que vão além do Projeto Genoma Humano), as investigações epigenéticas têm o potencial para revelar cada vez mais o complexo de assinaturas moleculares de transtornos psiquiátricos. Como isso, atenção especial deve ser dada à tradução de tais descobertas para a prática clínica, com o objetivo de melhorar o diagnóstico, tratamento e prognóstico do paciente (ARRIETA *et al.*, 2019).

Com a compreensão das doenças genéticas e doenças hereditárias, tem que aprofundar o estudo com a aplicabilidade da epigenética na prevenção de doenças e busca da melhoria da saúde e qualidade de vida das pessoas. Para isso, o próximo capítulo aborda os benefícios da epigenética na prevenção de doenças hereditárias, que é o foco deste estudo.

4. BENEFÍCIOS DA EPIGENÉTICA NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS HEREDITÁRIAS

Apesar que, inúmeras pessoas não conhecerem a diferença e a importância das condições genéticas e hereditárias para bem-estar da sua própria saúde, embora os aspectos de princípios serem assimilares, possui, um peso gradativo no conhecimento de cada área. Pesquisas evidenciam que a herança hereditária é levada pelos gametas dos genes da sua célula sem modificar o material genético, entretanto esse fator é capaz de transmitir doenças hereditárias que podem ser prevenidas na manutenção da vida saudável (NORO; GON, 2015).

Compreender os fatores que causam as adversidades entre o biológico, patológico e ambientais, permite a conscientização do próprio indivíduo quanto ao seu envelhecimento e o impacto de reverter doenças hereditárias. A epigenética tem a finalidade de experiências positivas e gradativas entre a genética mal adaptativa ou vulnerabilidade entre doenças promissórias sobre suas características, visto que tem maior impacto entre fatores de evolução de tratamento e longevidade (FRANCIS, 2015).

Ainda que grandes estudos tenham sido validados, a epigenética está em constante evolução sobre cuidados e evitar futuros problemas. Entretanto, compreende-se que características genéticas e hereditárias não só são herdadas como são passadas para futuras gerações, que irão influenciar na vida promissória e relevante de seus próximos indivíduos (NUSSBAUM *et al.*, 2016).

Embora seja de extrema importância, o conhecimento de um estudo genético aprofundado sobre a hereditariedade é de alto-transcendência para o desenvolvimento da vida. Além de promover possíveis junções de novas características hereditárias, que serão transpassadas a uma nova geração e reverter as doenças hereditárias, permitindo-se uma vida saudável (NORO; GON, 2015).

Entre os benefícios da epigenética, a compreensão das mudanças pode afetar a saúde de diferentes maneiras, como nas infecções, câncer, nutrição durante a gravidez, entre outras. No caso das infecções, os germes podem alterar a epigenética para enfraquecer o sistema imunológico e ajudar o germe a sobreviver (FRANCIS, 2015).

Por exemplo, o *Mycobacterium tuberculosis* que causa a tuberculose e as infecções com esses germes podem causar alterações nas histonas em algumas de suas células imunológicas, que resultam na desativação do gene IL-12B. Desligar o gene IL-12B vai enfraquecer o sistema imunológico e melhora a sobrevivência do *Mycobacterium tuberculosis* (MOALEM; LAPLANTE, 2016).

Em relação ao câncer, os estudos de epigenética descobriram que certas mutações tornam a pessoa mais propensa a desenvolver essa doença. Por exemplo, ter uma mutação no gene BRCA1 que o impede de funcionar corretamente aumenta a probabilidade de ter câncer de mama e outros; da mesma forma, o aumento da metilação do DNA que resulta na diminuição da expressão do gene BRCA1 aumenta o risco de câncer de mama e outros (FRANCIS, 2015).

Diferentes tipos de câncer que se parecem podem ter diferentes padrões de metilação do DNA. Assim, a epigenética pode ser usada para ajudar a determinar qual o tipo de câncer a pessoa tem, ou pode ajudar a encontrar cânceres difíceis de detectar mais cedo. Contudo, a epigenética sozinha não pode diagnosticar o câncer, e os cânceres precisariam ser confirmados com mais testes de triagem (MOALEM; LAPLANTE, 2016).

Os cânceres colorretais têm metilação anormal em regiões do DNA próximas a certos genes, o que afeta a expressão desses genes. Alguns testes comerciais de rastreamento de câncer colorretal usam amostras de fezes para procurar níveis anormais de metilação do DNA em uma ou mais dessas regiões do DNA. É importante saber que se o resultado do teste for positivo ou anormal, um teste de colonoscopia é necessário para completar o processo de triagem (LEITE; COSTA, 2017).

Quanto à nutrição durante a gravidez, o ambiente e o comportamento de uma mulher no decorrer dessa fase, a ingestão de alimentos saudáveis, ou mesmo a prática ou não de atividades físicas pode mudar a epigenética do bebê. Algumas dessas mudanças podem permanecer por décadas e podem tornar a criança mais propensa a contrair certas doenças (FRANCIS, 2015).

As gestantes que durante a fome são propensas a desenvolver certas doenças, como as cardíacas, esquizofrenia e diabetes tipo 2. Cerca de 60 anos após a fome, os pesquisadores analisaram os níveis de metilação em pessoas cujas mães estavam grávidas durante a fome e perceberam o aumento de metilação em alguns genes, bem como a redução de metilação em outros genes, em comparação com seus irmãos que

não foram expostos a fome antes do nascimento. Essas diferenças na metilação podem ajudar a explicar por que essas pessoas têm maior probabilidade de certas doenças mais tarde na vida (MOALEM; LAPLANTE, 2016).

Claramente, o estudo dos efeitos epigenéticos transgeracionais ainda está no início e muito trabalho será necessário para fornecer evidências sólidas para os mecanismos propostos. É um campo de pesquisa desafiador, dadas as dificuldades no desenho do estudo, duração dos experimentos, desafios técnicos e metodológicos e a exigência de conhecimentos altamente interdisciplinares (ORNELLAS *et al.*, 2017).

No entanto, espera-se que novos conceitos surjam rapidamente neste campo em rápida expansão e continuará a ser um grande desafio integrar novas descobertas em estruturas conceituais existentes. Um exemplo atual é a descoberta da presença de alto nível de 5-hidroximetilcitosina (5hmC) no cérebro, que é muito importante em decorrência da hidroximetilação do DNA (DNA_hme) ser uma modificação epigenética direta do DNA (FRANCIS, 2015).

Essa descoberta direciona para duas teorias não mutuamente exclusivas de que o DNA_hme pode ser um estado intermediário na desmetilação do DNA, ou pode ser uma modificação epigenética com importantes funções reguladoras por conta própria. A possibilidade de estar envolvido na desmetilação do DNA é atraente porque os mecanismos de desmetilação ainda são desconhecidos (ORNELLAS *et al.*, 2017).

Também há possibilidade de ter um papel independente e evidências iniciais mostraram que o DNA_hme está envolvido na reprogramação epigenética após a fertilização. No entanto, nada se sabe sobre sua possível contribuição para a herança epigenética transgeracional e ainda não há evidências de que fatores ambientais possam afetar o DNA_hme (VARELA *et al.*, 2022).

Outro marco na epigenética em geral, e na epigenética transgeracional em particular, é o desenvolvimento de métodos para manipular certas modificações epigenéticas com alta especificidade. Na contemporaneidade, não é possível fornecer evidências diretas de que uma marca de DNA_hme específica em células de espermatozoide cause um fenótipo específico na prole (FRANCIS, 2015).

Para tal demonstração, seria necessário reproduzir o perfil de metilação (apagar ou adicionar resíduos metil) em locais específicos ou mesmo sítio(s) CpG específico(s), e então mostrar que marcas semelhantes estão presentes (ou ausentes) na prole. Tal avanço técnico proporcionaria um grande avanço conceitual e

impulsionaria o desenvolvimento de drogas epigenéticas específicas. O projeto de drogas que podem interferir especificamente na metilação do DNA sem induzir mutações pontuais seria, por exemplo, altamente desejável (MOALEM; LAPLANTE, 2016).

Além dos novos desafios que surgem das novas descobertas na pesquisa epigenética e das limitações técnicas a serem superadas, espera-se que o advento de técnicas de triagem (epi)genômicas mais poderosas e sensíveis revolucione a capacidade de estudar a regulação ambiental de marcas epigenéticas e transmissão transgeracional. Por exemplo, será fundamental determinar com alta resolução em todo o genoma, como DNAm e HPTMs em espermatozoides maduros podem responder aos desafios ambientais e quais alterações podem persistir ao longo da fertilização e desenvolvimento embrionário (ARRIETA *et al.*, 2019).

Da mesma forma, a identificação e caracterização de níveis diminutos de RNA no espermatozoide por sequenciamento de próxima geração lançará uma nova luz sobre o papel preciso dos RNAs na transmissão de informações entre gerações e se a composição de RNAs no espermatozoide pode responder a eventos ambientais. É claro que esses avanços tecnológicos impõem demandas sem precedentes a bioinformática e a capacidade de integrar a grande quantidade de dados de maneira significativa (FRANCIS, 2015).

A suscetibilidade a transtornos psiquiátricos parece ser influenciada por distúrbios ambientais em todas as fases da vida. A epigenética é descrita como uma 'ponte' entre o gene e o ambiente, moldando a expressão gênica e o fenótipo em resposta às influências ambientais. Durante muito tempo, acreditou-se que a informação epigenética não poderia ser transmitida de uma geração para outra, porém, evidências recentes demonstraram que essas alterações adquiridas podem ser transmitidas através de gerações em diferentes espécies, com implicações também para os humanos (VARELA *et al.*, 2022).

A evidência emergente de mecanismos de herança epigenética está mudando o conceito de como e quais informações podem ser transferidas entre gerações, surgindo como uma teoria promissora para explicar como as informações relacionadas à psiquiatria podem ser herdadas. As pesquisas apontam essa transferência através de evidências clínicas com a principal teoria sobre herança epigenética, de seu papel potencial nos principais transtornos psiquiátricos,

descrevendo os mecanismos epigenéticos e possíveis alvos subjacentes a esse processo na esquizofrenia, transtorno bipolar transtorno, depressão, transtorno de estresse pós-traumático, ansiedade, transtorno por uso de substâncias e autismo (VIOLA; FRIES, 2019).

Entre as principais contribuições da epigenética para a humanidade, destacam-se as seguintes: a herança epigenética é um processo promissor que contribui para a herança de transtornos psiquiátricos; o transtorno bipolar e a esquizofrenia compartilham vários marcadores epigenéticos herdados; alterações no BDNF e NR3C1 são candidatas a transtornos psiquiátricos relacionados ao estresse; a idade dos pais parece influenciar as mudanças epigenéticas herdadas no autismo; e há uma falta de evidências de várias gerações nos estudos clínicos de abordagens genômicas (VARELA *et al.*, 2022).

Em última análise, para avançar significativamente na compreensão dos efeitos epigenéticos transgeracionais em transtornos psiquiátricos complexos, será necessária uma colaboração substancial entre especialistas de várias áreas. A biomedicina reprodutiva terá que se unir a biomedicina de desenvolvimento e neurocientistas, apoiados pelas instalações necessárias para fornecer conhecimento e acesso a métodos epigenômicos de próxima geração e processamento de dados (ORNELLAS *et al.*, 2017).

Com a epigenética houve uma evolução no tratamento e prevenção de doenças hereditárias. Por isso, a Biomedicina tem que atuar com a epigenética para desenvolver pesquisas que venham intervir nas doenças e no alcance de cura, com o estudo dos genes e as mutações hereditárias que podem vir de encontro com tratamentos eficazes.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A abordagem da epigenética na prevenção de doenças hereditárias teve os objetivos alcançados. Com isso, apresentou-se os aspectos da genética e os princípios da hereditariedade; o conceito de epigenética e a diferença entre doenças genéticas e hereditárias; e as contribuições da epigenética para a prevenção de doenças hereditárias.

A doença genética é uma condição que ocorre devido a uma anormalidade no genoma do indivíduo. Enquanto, a doença hereditária é uma condição causada por uma mutação de um gene que pode ser caracteristicamente transmitida de uma geração para outra e nesta, tem-se condições da epigenética atuar na prevenção ou cura de patologias que passam de geração a geração.

A epigenética pode contribuir com doenças hereditárias neuropsicológicas, tais como na esquizofrenia, transtorno bipolar transtorno, depressão, transtorno de estresse pós-traumático, ansiedade, transtorno por uso de substâncias e autismo. Também pode promover mudanças que beneficiem no tratamento de infecções, câncer, nutrição durante a gravidez, dependência química, entre outras.

Nota-se que a epigenética é um avanço das pesquisas relacionadas a DNAm e a possibilidade de reverter o quadro de doenças hereditárias com a mudança do estilo de vida, de eventos ambientais e/ou comportamentais, principalmente com a ingestão nutricional e prática de atividades físicas. Também é uma ciência que pode auxiliar na pesquisa de novas tecnologias e substâncias para a cura e/ou prevenção de doenças hereditárias.

Conclui-se que a biomedicina exerce papel fundamental nesse avanço de atuação da epigenética, para a prevenção e cura de doenças hereditárias. O estudo deixou evidente a necessidade de mais publicações científicas na área de epigenética e atuação com as doenças hereditárias, por estar na fase inicial das descobertas e muito tem a ser feito em prol da saúde mundial.

REFERÊNCIAS

- ARRIETA, I. P. *et al.* Epigenética em pequenos carcinomas de células pulmonares. **Salud Pública de México**, v. 61, n. 3, maio/jun. 2019.
- FRANCIS, R. **Epigenética: Como a ciência está revolucionando o que sabemos sobre hereditariedade**. Rio de Janeiro: Editora Zahar, 2015.
- GENOMIKA. Hospital Israelita Albert Einstein. **Escaneando os seus cromossomos: conheça o estudo da citogenética humana**. 2014. Disponível em: <https://genomika.einstein.br/blog/escaneando-os-seus-cromossomos-conhe%C3%A7a-o-estudo-da-citogen%C3%A9tica-humana/>. Acesso em: 12 ago. 2022.
- GRIFFITS, A. J. F. *et al.* **Introdução a genética**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- LEITE, M. L.; COSTA, F. F. Epigenômica, epigenética e câncer. **Revista Pan-Americana de Saúde**, v. 8, n. 4, p. 1-3, 2017.
- MOALEM, S.; LAPLANTE, M. D. **Herança: como os genes transformam nossas vidas e como a vida transforma nossos genes**. Duque de Caxias: Editora Rocco, 2016.
- NORO, G.; GON, M. C. C. Epigenética, cuidados maternos e vulnerabilidade ao estresse: conceitos básicos e aplicabilidade. **Psicologia Reflexão e Crítica**, v. 28, n. 4, p. 829-839, 2015.
- NUSSBAUM, R. L. *et al.* **Thompson & Thompson: genética médica**. 8. ed. São Paulo: Elsevier, 2016.
- ORNELLAS, F. *et al.* Pais obesos levam a metabolismo alterado e obesidade em seus filhos na idade adulta: revisão de estudos experimentais e humanos. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 93, n. 6, p. 551-559, 2017.
- SCHAEFER, D. B.; THOMPSON, J. N. **Genética médica: uma abordagem integrada**. Porto Alegre (RS): Artmed, 2015.
- SOUTO, A. da P. **Comportamento citogenético anômalo em indivíduos portadores da doença de Darier**. 2012. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal do Pará, Belém, 2012.
- VARELA, R. B. *et al.* Contribuições da herança epigenética para a predisposição de transtornos psiquiátricos maiores: estrutura teórica, evidências e implicações. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, Elsevier, v. 135, n. 4, p. 1-12, 2022.
- VIOLA, T. W.; FRIES, G. R. Uma era promissora para a pesquisa epigenética: revelando a assinatura molecular de distúrbios neuropsiquiátricos. **Brazilian Journal Psychiatry**, v. 41, n. 6, p. 469-470, nov./dez. 2019.