



Matheus Pires Esteves

A influência da epigenética no câncer: uma revisão literária.

Rio de Janeiro 2022

Matheus Pires Esteves

A influência da epigenética no câncer: uma revisão literária.

Projeto de monografia apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para aprovação no Curso Técnico em biotecnologia.

Orientador: Flávio Astolpho Vieira Souto Rezende

Rio de Janeiro 2022

AGRADECIMENTOS:

Agradeço primeiramente a Deus que até aqui me sustentou.

A toda minha família e amigos; em especial aos meus avós: Nilza Maria Esteves e Eloyr Antônio Esteves, meus pais: Flávia Pires Esteves e Leandro Esteves e a minha irmã: Leandra Pires Esteves.

Gostaria também de agradecer ao meu orientador Flávio Astolpho Vieira Souto Rezende pela paciência condescendente de um monge, por ter me aceitado e acreditado em mim.

Agradeço também a Flávio Paixão, por ter aceitado ser minha banca, por ser essa pessoa querida e amado por todos, e também por ter sido um dos melhores professores com quem tive aula durante minha trajetória na EPSJV.

A história se repete, mas a
ciência reverbera.
(Siddhartha Mukherjee)

SUMÁRIO:

1. INTRODUÇÃO -----	05
1.1 JUSTIFICATIVA -----	06
2. OBJETIVOS -----	07
2.1. OBJETIVO GERAL -----	07
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS -----	07
3. METODOLOGIA -----	07
Capítulo 1: O que é câncer? -----	09
1.2: Genético X hereditário -----	12
Capítulo 2: O que é epigenética? -----	13
2.1: O que é epigenética? -----	13
2.2: Epigenética do Câncer -----	14
Capítulo 3: Medicina Personalizada: -----	25
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS:-----	30
5. CRONOGRAMA -----	31
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	32

1. INTRODUÇÃO

Diferentemente do que é pensado pelo senso comum o câncer não é uma única doença, é um conjunto de mais de 100 doenças malignas que têm em comum o “crescimento desordenado de células, que podem invadir tecidos adjacentes ou órgãos a distância(metástase)”(Inca,2015).

Os diversos grupos de cânceres se diferenciam obedecendo a variáveis como: localização, velocidade de multiplicação da célula, tamanho ou volume do tumor, capacidade de invadir tecidos e órgãos vizinhos ou distantes (INCA,2020).

O fator comum entre todos os cânceres é a genética, o câncer é uma doença genética, ou seja, sua origem ocorre a partir do acúmulo de alterações e mutações do DNA, nota-se que falhas na replicação do DNA são comuns e não levam necessariamente à carcinogênese.

A adversidade ocorre quando essas mutações atrapalham o ciclo celular e ocorrem em Proto-oncogenes, que atuam no crescimento de células no ciclo celular, em genes de reparo de DNA ou em genes supressores de tumor, que atuam parando o ciclo celular para correções caso haja erros na replicação do DNA. (Dantas, 2009)

Vale ressaltar que ser uma doença genética não quer dizer o mesmo que hereditária, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA,2022) “o câncer hereditário é o que ocorre por uma predisposição genética herdada. Já o câncer genético ocorre por uma mutação nos genes de um indivíduo, mas que não é necessariamente herdada dos pais”, entretanto, apenas uma taxa ínfima de 5% a 10% é consequência de alterações genéticas hereditárias, transmissíveis de pais para filhos. Sendo os outros cerca de 90% mutações por causas adquiridas do ambiente e hábitos de vida, esses fatores que podem induzir o câncer estimulando mutações chamados de agentes cancerígenos ou carcinogênicos (Silva, 2007).

A epigenética é uma área emergente que passou a ter um enorme impacto na biomedicina. A epigenética refere-se a mecanismos baseados na cromatina importantes na regulação da expressão gênica que não envolvem alterações na sequência de DNA. Foi considerada o epicentro da biomedicina moderna, devido ao estudo da hereditariedade não relacionada à sequência de DNA que pode ajudar a explicar a relação entre a origem genética de um indivíduo, do meio ambiente, envelhecimento e de uma doença.

A modificação epigenética mais estudada é a metilação do DNA, uma adição covalente de um grupo metil (CH₃) à citosina.

Além disso, a densidade de histonas, modificações pós-traducionais e mecanismos baseados no RNA também estão incluído (LEITE, Michel Lopes; COSTA, Fabricio F.).

Ainda mais recente é a compreensão dessa relação entre a epigenética e o câncer, graças às evidências de que algumas alterações são reversíveis, característica particular dos fenômenos epigenéticas, há cada vez mais estudos voltados para o modelo epigenético que ajudam a compreender a biologia do câncer(SILVA, Camila Tainah da e JASIULIONIS, Miriam Galvonas, 2014).

1.1. JUSTIFICATIVA

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo, o levantamento mais recente feito em 2018 apontou que cerca de cerca de 18 milhões de novos casos ocorreram no mundo durante este ano, só no Brasil esse número chegou a 600 mil; também foram apontadas as elevadas taxas de mortalidade da doença totalizando cerca de 10 milhões de óbitos, enquanto no Brasil esse chega em torno de 600 mil. (INCA, 2022)

Sabe-se que o avanço da tecnologia possibilitou estudos mais eficazes e específicos que viabilizou grandes avanços biomédicos como a descoberta de que o câncer é uma doença genética, iniciada a partir de alterações múltiplas no DNA.

Nessa perspectiva a genômica tem sido uma aliada na compreensão de mecanismos envolvidos na carcinogênese, o entendimento da biologia molecular do câncer é hoje fundamental para todos os profissionais envolvidos na análise laboratorial ou cuidado clínico de pacientes com câncer.

Compreende-se estudos na área de extrema importância, pois esses podem auxiliar no desenvolvimento de novas terapias para o câncer e/ou aprimoramento das atuais, possibilitando o surgimento de uma medicina mais precisa e personalizada.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Entender o câncer: suas causas, mutações e fatores internos e externos envolvidos na ativação neoplásica.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Compreender o câncer e os múltiplos e interdependentes eventos celulares e moleculares, dentro e fora da célula que explicam a origem e progressão da doença.
- 2) Explicar como a epigenética influencia no câncer, compreendendo mecanismos envolvidos no silenciamento e ativação de genes, além daqueles conhecidos pela genética molecular.

3. Metodologia

Este artigo terá como objetivo explorar o papel dos processos epigenéticos na regulação da expressão gênica em células cancerígenas. Para alcançar esse objetivo, utilizaremos diversas estratégias de pesquisa, incluindo a revisão da literatura por meio da busca nas bases de dados Google Scholar, PubMed, Lilacs e Scielo. Os descritores de pesquisa que serão utilizados incluem "Câncer", "Neoplasias", "DNA", "Genética", "Genes", "Oncogenes", "Histonas", "Metilação de DNA" e "Epigenética". Será feita análise de artigos visando identificar os principais achados relacionados à relação entre o câncer e a genética, com ênfase na expressão dos genes, as alterações epigenéticas e a metilação do DNA.

Essa dissertação se dará através da revisão da literatura para identificar padrões e tendências na pesquisa sobre o papel da epigenética no câncer. Para complementar a revisão da literatura, também será realizada análises genômicas, essas análises permitirão identificar os principais genes afetados por processos epigenéticos em diferentes tipos de câncer e avaliar a relação entre a metilação de DNA e a expressão gênica.

Capítulo 1: O que é o câncer?

O termo câncer (do latim, cancer caranguejo) referia-se originalmente aos carcinomas, que se estendem aos tecidos adjacentes como as pernas de um caranguejo, mas passou a ser aplicado também às demais neoplasias. (Borges-Osório & Robinson 2013).

Câncer é o nome dado ao conjunto de mais de 100 doenças malignas que têm em comum o crescimento desordenado de células, que podem invadir tecidos adjacentes ou órgãos a distância(metástase) (Inca, 2022).

No Brasil, o número de novos casos foi de 522.212, com aproximadamente 260.000 mortes por câncer. Os cânceres mais prevalentes na população em geral são: próstata, Mama, Colorretal e Pulmão. Nos homens, os principais são próstata, Colorretal e Pulmão. Em mulheres, câncer de mama representou 30,3% dos novos casos, seguido por colorretal e tireóide. Em relação à mortalidade, o Câncer de Pulmão ocupou primeiro lugar em causa de morte, seguindo de Mama e Próstata. Em números de prevalência nos últimos 5 anos, temos 1.500.000 de pessoas vivendo com Câncer no Brasil(INCA,MS, 2022).

Em homens, Brasil, 2022

Localização Primária	Casos Novos	%
Próstata	71.730	30,0
Colo e Reto	21.970	9,2
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.020	7,5
Estômago	13.340	5,6
Cavidade Oral	10.900	4,6
Esôfago	8.200	3,4
Bexiga	7.870	3,3
Laringe	6.570	2,7
Linfoma não Hódgkin	6.420	2,7
Fígado	6.390	2,7
Todas as Neoplasias, exceto pele não melanoma	239.430	100,0
Todas as Neoplasias	341.350	

Em mulheres, Brasil, 2022

Localização Primária	Casos Novos	%
Mama feminina	73.610	30,1
Cólon e Reto	23.660	9,7
Colo do útero	17.010	7,0
Traqueia, Brônquio e Pulmão	14.540	6,0
Glândula Tireoide	14.160	5,4
Estômago	8.140	3,3
Corpo do útero	7.840	3,2
Ovário	7.310	3,0
Pâncreas	5.690	2,3
Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3
Todas as Neoplasias, exceto pele não melanoma	244.160	100,0
Todas as Neoplasias	362.730	

(MS / INCA / Estimativa de Câncer no Brasil)

(MS / INCA / Coordenação de Prevenção e Vigilância / Divisão de Vigilância e Análise de Situação)

Os diversos grupos de cânceres se diferenciam obedecendo a variáveis como: localização, velocidade de multiplicação da célula, tamanho ou volume do tumor, capacidade de invadir tecidos e órgãos vizinhos ou distantes. Estas, se dividem rapidamente de modo agressiva e desenfreado, determinando a formação de tumores. (INCA,2020).

No entanto, a nível molecular todos os tipos de câncer apresentam características comuns, sendo as duas principais características: a proliferação celular descontrolada, com um crescimento marcado por divisões celulares anormais e as metástases, a invasão das células cancerosas à outras partes do corpo. (BorgesOsório & Robinson 2013).

O câncer é uma doença genética das células somáticas, originando-se preferencialmente de mutações em genes que controlam a multiplicação celular somática. O acúmulo dessas mutações torna o câncer a doença genética mais comum entre os humanos(Borges-Osório & Robinson 2013).

Nas células normais, a proliferação e a invasão são estritamente controladas por genes que se expressam em ocasiões e locais apropriados. Além disso, as células normais apresentam uma regulação muito precisa do seu crescimento. Durante o desenvolvimento, os órgãos aumentam até o seu tamanho adequado e então param de crescer. (Borges-Osório & Robinson 2013).

Enquanto, nas células cancerosas, é comum que se haja numerosas mutações nos genes de controle, ou que eles se expressem de forma inadequada. Essas mutações fazem com que algumas células escapem desse processo regulatório e passem a se dividir de maneira descontrolada. Esse processo de crescimento descontrolado é denominado neoplasia, e o conjunto de células resultantes é denominado neoplasma ou tumor. (Borges-Osório & Robinson 2013).

Os tumores podem ser benignos ou malignos. Os benignos são autolimitantes, não se disseminam entre tecidos vizinhos, nem formam metástases, mas podem causar problemas por pressão mecânica. (Borges-Osório & Robinson 2013).

Os tumores malignos mostram crescimento ilimitado, podem se disseminar tanto para os tecidos vizinhos, quanto por metástases, formando um novo foco tumoral. Embora os tumores malignos possam ter bilhões de células e possam ingressar e crescer em várias partes do corpo, todas as células cancerosas de tumores primários ou secundários são clonais. Isso quer dizer que todas se originam de uma célula ancestral comum, sofrendo e acumulando novas e numerosas mutações ao longo de sua multiplicação. (Borges-Osório & Robinson 2013)

As características de uma célula tumerosa são: crescimento e multiplicação descontrolados, que levam as células a se multiplicarem indefinidamente; perda da inibição por contato; perda da afinidade celular específica; perda da dependência do fator de crescimento e insensibilidade ao mesmo; resistência à apoptose (morte celular programada); propriedades imunológicas diferentes, com a presença de antígenos específicos tumorais na membrana celular; desdiferenciação, o que significa que as células cancerosas são menos especializadas/ elas perdem sua função original; capacidade para estimular ininterruptamente a angiogênese (formação de vasos sanguíneos); capacidade para invadir os tecidos e estabelecer tumores secundários distantes (metástases); maior e mais rápida captação de glicose do que a das células normais; utilização de metabolismo anaeróbico, mostrando glicólise acelerada e secreção de grande ácido lático; alterações morfológicas como perda de adesão; citoplasma indiferenciado, com organelas mal desenvolvidas, mudanças

degenerativas frequentes e presença de inclusões citoplasmáticas; e imortalidade (ausência de senescência celular). (Borges-Osório & Robinson 2013)

1.2: Genético X Hereditário:

Vale ressaltar que uma doença genética não quer dizer o mesmo que hereditária, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA,2022) “o câncer hereditário é o que ocorre por uma predisposição genética herdada”.

Já o câncer genético ocorre por uma mutação nos genes de um indivíduo, mas que não é necessariamente herdada dos pais”, entretanto, apenas uma taxa ínfima de 5% a 10% ocorre por consequência de alterações genéticas hereditárias, transmissíveis de pais para filhos. Sendo os outros cerca de 90% mutações por causas adquiridas do ambiente e hábitos de vida, esses fatores que podem induzir o câncer estimulando mutações chamados de agentes cancerígenos ou carcinogênicos (Silva, 2007).

Deve ser dada especial atenção às chamadas síndromes de câncer familiar ou hereditário. As síndromes de câncer hereditário são afecções genéticas cujas neoplasias malignas parecem se aglomerar em certas famílias. (Borges-Osório & Robinson 2013)

Apenas uma pequena parcela dos cânceres relatados pode ser considerada como uma síndrome de câncer hereditário. A maior parte resulta de defeitos na replicação do DNA, em seus mecanismos de controle, ou da ação de agentes carcinogênicos. (Borges-Osório & Robinson 2013)

Portanto, se há casos antecedentes de câncer em sua família, principalmente: cânceres de mama, ovário ou trompas, próstata ou pâncreas, deve-se ter um cuidado especial. Algumas das características clínicas associadas ao câncer hereditário incluem: idade precoce na época do diagnóstico, múltiplas neoplasias em um mesmo indivíduo, muitos membros de uma mesma família apresentando igual tipo de neoplasia ou neoplasias relacionadas, e múltiplas gerações afetadas. (Borges-Osório & Robinson 2013)

É importante que se identifique os indivíduos com risco de ter câncer hereditário. Primeiro, porque os indivíduos afetados apresentam risco cumulativo vital muito superior ao da população em geral para vários tipos de câncer. (Borges-Osório & Robinson 2013)

Segundo, pois outros familiares de um indivíduo afetado podem estar em risco para o câncer hereditário (maioria dessas doenças genéticas segue herança autossômica dominante, 50% dos irmãos e 50% dos filhos de um afetado podem ser portadores da mesma mutação que está levando ao câncer). (Borges-Osório & Robinson 2013).

Terceiro, uma vez que medidas de rastreamento intensivo, através de exames de DNA e intervenções preventivas (cirurgias profiláticas e quimioprofilaxia) se mostraram eficazes em reduzir de modo significativo o risco de câncer em portadores de tais mutações. (Borges-Osório & Robinson 2013)

Os conhecimentos adquiridos pelo avanço da tecnologia aplicada a saúde já estão sendo usados no tratamento das neoplasias, mas, no futuro, a doença será combatida com muito mais sucesso e precisão. A escolha do tratamento será feita com base em estudos moleculares individuais para cada paciente. Além disso, o avanço nos estudos sobre o câncer tornará possível não só tratar a doença, mas até mesmo possa preveni-la. (Borges-Osório & Robinson 2013)

A Tabela abaixo apresenta exemplos de síndromes de câncer familiar ou hereditário e os genes supressores de tumor associados.

Síndrome de câncer familiar	Genes supressores de tumor	OMIM	Localização cromossômica	Função	Tipos de tumores
Ataxia-telangiectasia	<i>ATM</i>	607585	11q22-23	Regulação do ciclo celular	Leucemia, linfoma
Câncer colorretal não poliposo	<i>MLH1</i>	120436	3p21	Reparo de DNA	
Câncer de cólo hereditário	<i>MSH2</i>	609309	2p 16	Reparo de DNA	Câncer de cólo
Câncer de mama	<i>BRCA1</i>	113705	17q21	Interação com proteína de reparo do DNA	Câncer de mama e ovário
Câncer de mama	<i>BRCA2</i>	600185	13q12	Interação com proteína de reparo do DNA	Câncer de mama (ambos os sexos)
Melanoma familiar	<i>CDKN2A</i>	600160	9p21	Regulação do ciclo celular	Melanoma, câncer pancreático, outros
Neoplasia endócrina múltipla tipo 1	<i>MEN1</i>	613733	11q13	Regulação do ciclo celular	Adenomas da paratireoide e da hipófise, outros
Neurofibromatose tipo 1	<i>NF1</i>	613113	17q11	Catálise da inativação do gene RAS	Neurofibromas, sarcomas, gliomas
Neurofibromatose tipo 2	<i>NF2</i>	607379	22q12	Possível ligação entre proteínas da membrana celular e o citoesqueleto	Neurofibromas, gliomas, outros
Polipose adenomatosa familiar	<i>APC</i>	611731	5q21	Transdução de sinal	Câncer de cólo
Retinoblastoma familiar	<i>RB1</i>	180200	13q14.1-q14.2	Regulação do ciclo celular	Retinoblastoma, sarcoma osteogênico
Síndrome de Gorlin-Goltz	<i>PTCH1</i>	601309	9q22-31	Receptores de membrana que inibem a transdução de sinal	Câncer de pele baso-celular
Síndrome de Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	191170	17p13	Regulação do ciclo celular e apoptose	Tumores cerebrais, sarcomas, leucemia, câncer de mama
Síndrome de von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	608537	3p26-p25	Regulação da fase de alongamento da tradução	Câncer renal hemangioblastomas, feocromocitomas
Tumor de Wilms	<i>WT1</i>	607102	11p13	Regulação da transcrição	Câncer renal infantil

fonte: (Borges-Osório & Robinson 2013)

Capítulo 2: Epigenética

2.1: o que é epigenética?

A epigenética aumentou significativamente desde que o campo foi concebido por Conrad Waddington no início dos anos 1940. Em 2006, mais de 2.500 artigos relacionados à epigenética foram publicados (Bird 2007), e em 2010, mais de 13.000 (Haig 2012). Em 2013, no entanto, esse número subiu para mais de 17.000, destacáveis 45 novas publicações todos os dias, além de aumentos nas reuniões científicas e diretrizes de bolsas dedicadas ao assunto (C.Deans, Magger, 2015).

Apesar de sua aparente popularidade, o fato lamentável é que o aumento do uso do termo epigenética provavelmente se deve mais a inconsistências em sua definição do que a um consenso de interesse entre os cientistas ou a uma mudança de paradigma nas regras de herança (C.Deans, Magger, 2015).

O termo assumiu múltiplos significados, descrevendo fenômenos muito diferentes. O termo epigenética foi criado há aproximadamente 70 anos na tentativa de explicar os múltiplos fenótipos celulares oriundos de um mesmo genótipo (SILVA, Camila Tainah da; JASIULIONIS, Miriam Galvonas, 2014).

Epigenética é definida como modificações do genoma, herdável durante a divisão celular, que não envolve uma mudança na sequência do DNA. Os efeitos das alterações epigenéticas incluem: alteração da transcrição do DNA, ativação aberrante de genes específicos, predisposição à instabilidade genética através da alteração do controle da replicação cromossômica e silenciamento dos genes implicados na iniciação e progressão do câncer. (Gonzalo, Victoria, Castellví-Bel, Sergi, 2008)

Conrad Waddington, que primeiro definiu o campo em 1942, trabalhou como embriologista e biólogo do desenvolvimento. Em 1947, fundou e liderou o primeiro departamento de genética no Instituto de Edimburgo e mais tarde fundaria o Grupo de Pesquisa Epigenética em 1965 (Van Speybroeck 2002).

Waddington tinha um forte apreço pela genética e foi um importante defensor da união dos princípios genéticos com outros campos da biologia, como citologia, embriologia e biologia evolutiva; no entanto, seu principal interesse era em embriologia e genética do desenvolvimento, especificamente os mecanismos que controlavam a diferenciação celular.

Na época, haviam duas visões predominantes sobre o desenvolvimento, ambas derivadas do século XVII: a pré-formação, que afirmava que todos os caracteres adultos estavam presentes no embrião e precisavam simplesmente crescer ou se desenvolver, e a epigênese, que postulava que novos tecidos foram criados a partir de sucessivas interações entre os constituintes do embrião (Waddington 1956; Van Speybroeck 2002).

Waddington acreditava que a pré-formação e a epigênese seriam processos complementares, com a pré-formação representando a natureza estática do gene e a epigênese representando a natureza dinâmica da expressão do gene (Waddington 1956; Van Speybroeck 2002). E combinando esses conceitos que ele cunhou o termo epigenética, definido como: “o ramo da biologia que estuda as interações causais entre genes e seus produtos que dão origem ao fenótipo” (Waddington 1942a; Dupont et al. . 2009). Para Waddington(1942), a partir dos conceitos de plasticidade e canalização, deveriam existir mecanismos internos regulatórios entre o genótipo e o fenótipo . Essa percepção foi fundamental para o conceito de epigenética de Waddington.

Em 1958, 16 anos após Waddington ter formulado o termo pela primeira vez, David Nanney publicou um artigo utilizando-se do termo epigenética para diferenciando tipos de sistemas de controle celular. Ele propôs que os componentes genéticos fossem como uma biblioteca de genes, expressos e não expressos, por meio de um mecanismo de replicação de moldes. Considerando então, os componentes epigenéticos como mecanismos auxiliares que controlavam a expressão de

genes; (Nanney 1958a; Haig 2004, 2012). É de suma importância que Nanney (1958a), além de discutir a variabilidade nos padrões de expressão, enfatizou a possibilidade da permanência dos estados expressões através da divisão celular.

Ao longo das décadas de 1980 e 1990, o termo epigenética tomou diferentes rumos e proporções, até pela predileção de cada pesquisador por uma linha de pesquisa na qual se aprofundava em determinada área. Por exemplo, uma definição de 1982 descreve epigenética como “pertencente à interação de fatores genéticos e os processos de desenvolvimento através dos quais o genótipo é expresso no fenótipo” (Lincoln et al. 1982).

Essa definição incluiu o termo desenvolvimento, direcionando seu significado mais ao desenvolvimento do fenótipo do que a um significado ontológico. Mesmo que levemente diferente da definição original de Waddington, essa definição e outras durante esse período ampliaram a gama de significados da epigenética de maneiras importantes; diferentes definições fizeram com que o termo se tornasse mais acessível e aplicável a outros campos, sempre tendo como base e enfatizando a importância de fatores genéticos e não genéticos no controle da expressão gênica, contudo se era minimizado (embora não ignorado) a sua conexão com o desenvolvimento (Medawar e Medawar 1983; Hall 1992; Jablonka e Lamb 2002).

Porém foi com os estudos do biólogo Robin Holliday, o principalmente que redefiniu o termo epigenética àquela que temos como atual.

A partir dos anos 1980 Holliday passou a designar não só uma disciplina, mas toda uma gama de fenômenos empíricos relativos ao funcionamento dos genes nos núcleos das células.

O trabalho de Robin Holliday e outros, sobre memória celular e metilação do DNA, particularmente a descoberta de que a metilação do DNA tinha forte efeitos na expressão gênica e que esses efeitos persistiram por mitose, correspondia aos escritos de Nanney (1958a,b).

O artigo de Holliday de 1987, por exemplo, revisa o termo “epigenética” de Waddington e o utiliza para caracterizar fenômenos nos quais uma alteração na metilação do DNA acarreta alterações na ativação da carga genética, discutindo sua importância para o entendimento de fenômenos como o câncer e o envelhecimento; esse artigo publicado pela Science aumentou o interesse pela área epigenética, principalmente os fenômenos epigenéticos, movimento um alto investimento em pesquisas destinadas a tal investigação. (Haig,2004).

Holliday (1994) ofereceu duas definições de epigenética. A primeira definição era que epigenética é “o estudo das mudanças na expressão gênica, que ocorrem em organismos com células diferenciadas, e a herança mitótica de determinados padrões de expressão gênica” A segunda afirmava que a epigenética era “herança nuclear, que não se baseia em diferenças na sequência de DNA”.

Wu e Morris (2001) simplificou a definição de Holliday para afirmar “o estudo de mudanças na função do gene que são mitoticamente e/ou meioticamente hereditárias e que não implicam alteração no DNA de uma “nova” sequência.” Fator primordial acrescentado por Holliday a definição de Waddington foi o conceito de herdabilidade.

2.2: Epigenética do Câncer:

O interesse no campo da epigenética aumentou rapidamente na última década, com o termo se tornando mais identificável em pesquisas biomédicas, epigenética e epigenômica são campos futuros que começaram a ter um enorme impacto na biomedicina. (C.Deans, Magger, 2015).

Recentemente, a epigenética foi considerada o epicentro da biomedicina moderna por causa do estudo da hereditariedade não relacionada à sequência de DNA que pode ajudar a explicar a relação entre a herança genética de um indivíduo, ambiente, envelhecimento e doença (Brown R, Strathdee Gtr, 2002).

Mecanismos epigenéticos atuam para mudar a acessibilidade da cromatina para regulação transcricional pelas modificações do DNA e pela modificação ou rearranjo de nucleossomos. Estes mecanismos são componentes críticos no desenvolvimento normal e no crescimento das células (MULLER, PRADO; 2008).

As modificações epigenéticas não são permanentes, mas muitas persistentes, mesmo através de gerações. Elas podem ser influenciadas por vários fatores, incluindo idade, ambiente e estado particular de determinadas doenças (BERDASCO; ESTELLER, 2019) e sabe-se que os fenômenos epigenéticos estão relacionados com o câncer (FEINBERG et al., 2016)

Atualmente, o termo tomou proporções maiores e compreende diversos mecanismos que participam da regulação de expressão gênica, tais como metilação de DNA, modificações pós-traducionais em histonas, RNAs não codificadores, entre outros (SILVA, Camila Tainah da; JASIULIONIS, Miriam Galvonas, 2014).

Um fato que desperta muito interesse nos cientistas é que os processos epigenéticos são potencialmente reversíveis, diferente de alterações genéticas, e são conseqüentemente passíveis de tratamento (Brown R, Strathdee G, 2002). Existem dois mecanismos principais envolvidos na epigenética: alterações nas histonas e padrão de metilação do DNA, que envolve modificações na estrutura das ligações covalentes do DNA. (LEITE, Michel; COSTA, Fabricio; 2017)

A metilação do DNA, foi o primeiro mecanismo a ser estudado e é um dos mecanismos epigenéticos mais bem estudados até hoje. Trata-se da adição de um grupamento metila no carbono 5 de citosinas adjacentes a guaninas (dinucleotídeos CpG), ou sítio CPG. (SILVA, Camila Tainah da; JASIULIONIS, Miriam Galvonas, 2014).

Essa adição é feita por enzimas DNA - metiltransferase (DNMTs). Essas enzimas realizam novas metilações e cuidam da manutenção das já realizadas. A metilação em promotores está associada ao silenciamento gênico. (SILVA, Camila Tainah da; JASIULIONIS, Miriam Galvonas, 2014).

A metilação do DNA controla várias funções do genoma, sendo essencial durante a morfogênese para que ocorra desenvolvimento normal. (OLIVEIRA, Naila et al, 2008) Entre essas funções, podem ser citados: recombinação durante a meiose, controle da replicação, controle de DNAs “parasitas” que se inserem no genoma humano (ex.: DNA viral), estabilização e manutenção da expressão gênica, regulação da diferenciação celular e inativação do cromossomo X. (Oliveira NFP de, Planello AC, Andia DC, Pardo AP, 2010)

A inativação de 85% dos genes de um cromossomo X nas mulheres (uma vez que as mulheres possuem dois cromossomos X), ocorre através da metilação e da compactação do DNA, formando o corpúsculo de Barr (cromatina sexual). Uma região do núcleo das células das mulheres com coloração mais densa, que pode ser observada em microscópio óptico, é nada mais que o cromossomo X inativado. (Rivas, Maria; Teixeira, Anne; Krepischki, Ana, 2019)

A importância da metilação do DNA é enfatizada pelo número crescente de doenças humanas que ocorrem quando esta informação epigenética não é adequadamente estabelecida e/ou mantida; (LEITE, Michel; COSTA, Fabricio; 2017)

Dentre as várias alterações epigenéticas que levam à expressão gênica alterada, a metilação é o principal mecanismo epigenômico implicado no câncer, seja por um fenômeno de hipometilação (ativação) global ou hipermetilação (silenciamento) localizada nos promotores de genes específicos (Gonzalo, Victoria, Castellví-Bel, Sergi, 2008).

A metilação do DNA é um evento epigenético frequente e desempenha um importante papel no desenvolvimento do câncer pela expressão de oncogenes e silenciamento de genes supressores de tumor (CHOI et al., 2017), ou por exemplo, pela ativação de Diversas regiões gênicas que deveriam estar silenciadas por metilação em células normais, como os transposons, tornam-se

frequentemente desmetiladas no câncer. (SILVA, Camila Tainah da; JASIULIONIS, Miriam Galvonas, 2014)

A transcrição gênica pode ser fortemente inibida pela adição de radical metil. A presença de um “capuz” metil sobre uma citosina que precede a uma guanina pode inibir a ligação de fatores de transcrição a essas regiões. A não ligação de fatores de transcrição aos seus sítios específicos resulta na ausência de transcrição gênica. Ao contrário, a desmetilação leva ao aumento da transcrição gênica. (Oliveira NFP de, Planello AC, Andia DC, Pardo AP, 2010)

Segundo Arrieta et al. (2017), a metiltransferase (DNMT3B) tem papel crítico na metilação anormal de genes supressores de tumor, genes de reparo de DNA e sua superexpressão contribui para processos oncogênicos e tumorigênese in vivo. Ao estudar diferentes genes supressores de tumor, Böck et al. (2018) observaram que um terço dos pacientes com início precoce de câncer de mama exibiram taxas aumentadas de metilação em ilhas de CpG em vários genes supressores de tumor. A hipermetilação em ilhas CpG localizadas em regiões promotoras, abordados por Di ez-Villanueva et al. (2020), levou à expressão genética diferencial de fatores de transcrição e seus genes alvo, ou seja, a metilação de alguns genes provoca modificações importantes na expressão gênica facilitando a repressão ou ativação da transcrição no câncer de cólon. (Santos, Inara; Padilha, Itácio. 2022)

CÂNCER					
Autores	Número de indivíduos	Tipo de estudo	Órgão/tecido	Genes estudados	Genes alterados - metilação aberrante (valor de p)
Russo et al., 2005 ⁷	27	Coorte prospectiva	Pulmão/sangue	p16, MGMT, ECAD, DPAK, GSTP1, SMAD8	Hipermetilação DAP (= 0,001), ECAD, p16 (= 0,001), MGMT (= 0,004)
Dong et al., 2010 ⁸	40	Coorte retrospectiva	Estômago	HAI2 SPINT2	Hipermetilação HAI (= 0,004), SPINT2 (< 0,001)
Kim et al., 2010 ⁹	285	Coorte prospectiva	Intestino	MLH1, MINT1, MINT2, MINT31p16 ^{INK4} , p14ARF, CACNA1G, COX2, DAPI, MGMT, APC	Hipermetilação p16 ^{INK4} (< 0,0001), MINT31 (< 0,004)
Sinha et al., 2009 ¹⁰	38	Coorte prospectiva	Lingua	p16	Hipermetilação P16 (= 0,0361)
Taghavi et al., 2010 ¹¹	50	Coorte prospectiva	Esôfago	p16	Hipermetilação (< 0,001)
Tong et al., 2009 ¹²	60	Coorte retrospectiva	Ovário	IGFBP-3	Hipermetilação (< 0,05)
Kron et al., 2010 ¹³	232	Coorte prospectiva	Próstata	HOXD3	Hipermetilação (< 0,001)
Muggerud et al., 2010 ¹⁴	854	Coorte retrospectiva	Mama	ABC1, CDKN2A/p16 ^{INK4} , ESR1, FOXC1, GSTP1, IGF2, MGMT, MLH1, PPP2R2B, PTEN, RASSF1A	Hipermetilação ABC1, FOXC1, GSTP1, MGMT, MLH1, PPP2R2B, PTEN, RASSF1A (< 0,001)
Cretnik et al., 2007 ¹⁵	30	Coorte prospectiva	Pele não melanoma	Patched	Não achou padrão aberrante (> 0,05)
Tanemura et al., 2009 ¹⁷	122	Coorte retrospectiva	Pele melanoma	WIF1, TFPI2, RASSF1A, RARh2, SOCS1, GATA4	Hipermetilação WIF1, TFPI2, RASSF1A (< 0,005)

Nº	Artigo	Título/Objetivo	Métodos	Resultados
4	Chen et al., 2019	Sequenciamento de alta resolução da metilação do DNA do sangue periférico em pacientes com câncer de mama de início precoce e de risco familiar. Compreender e explicar a predisposição hereditária ao câncer e a etiologia genética da doença.	A metilação do DNA foi avaliada pelo sequenciamento de bissulfito de ilhas CpG e promotor conhecido ou regiões reguladoras no DNA do sangue periférico de 99 pacientes com câncer de mama ou ovário familiar ou de início precoce, 6 portadores de mutação <i>BRCA</i> não afetados e 49 controles não afetados.	Os resultados mostram que em 9% dos pacientes, foi observada metilação alterada nas regiões promotoras de genes sabidamente envolvidos no câncer, incluindo hipermetilação no supressor de tumor <i>PTEN</i> e hipometilação no proto-oncogene <i>TEX14</i> . Essas alterações ocorrem na forma de metilação alélica que se estende por até centenas de pares de bases de comprimento.
5	Chakma et al., 2020.	Inativação epigenética do gene <i>IRX4</i> é responsável pela aceleração do crescimento celular em câncer pancreático humano. Examinar a importância do gene <i>IRX4</i> na tumorigênese pancreática.	Foi utilizado um sistema de expressão gênica induzido por tetraciclina para o gene em estudo, usando tipos celulares diferentes para investigar se a reativação do gene <i>IRX4</i> suprime o crescimento das células cancerosas.	Os resultados mostram a identificação de sete genes silenciados por hipermetilação em 12 linhagens de células de adenocarcinoma pancreático. Entre eles, o gene <i>IRX4</i> foi fortemente inibido por hipermetilação do promotor em todas as 12 linhagens celulares analisadas. Por outro lado, a inibição do gene <i>IRX4</i> acelerou a proliferação de células normais do ducto pancreático. Estes resultados sugerem que o silenciamento do gene <i>IRX4</i> mediado pela metilação do DNA contribui para a tumorigênese pancreática.
6	Han et al., 2020	Associação entre a metilação dos genes <i>STAT1</i> e <i>SOCS3</i> em câncer gástrico. Explorar a relação entre a metilação dos dois genes nos tipos de câncer estudados.	Foram utilizadas amostras de 372 pacientes com câncer e 379 amostras controles em testes de metilação de alta resolução.	Os resultados mostram que em comparação com a metilação negativa, a metilação positiva de <i>SOCS3</i> mostrou um aumento significativo do risco de câncer gástrico. Além disso, nenhuma associação significativa foi encontrada entre a metilação do gene <i>STAT1</i> e o risco de câncer gástrico. Este estudo mostra que a interação entre o estado de metilação de <i>STAT1</i> e <i>SOCS3</i> e fatores ambientais não tiveram impacto sobre o risco de câncer gástrico.

Modificações nas histonas e cromatina.

O genoma das células eucarióticas é organizado em uma estrutura chamada cromatina, que consiste em um longo filamento composto por DNA e proteínas histonas. A cromatina é dividida em duas categorias: eucromatina (menos condensada) e heterocromatina (mais condensada), que correspondem a regiões ativas e inativas, respectivamente. As histonas são as principais proteínas solúveis em água que formam os nucleossomos, que são as unidades básicas da cromatina. Cada nucleossomo é composto por um octâmero de quatro proteínas histonas (H2A, H2B, H3 e H4), que se associam ao DNA. Além disso, a proteína histona H1 também se associa ao DNA, contribuindo para a sua condensação, mas não é regulada pela acetilação. (MULLER, Henrique; PRADO; Karin, 2008)

As demais quatro histonas têm 'caudas' que se estendem para fora do centro do nucleossomo e estão sujeitas a diversas modificações pós-traducionais que são importantes na regulação do gene e compactação da cromatina (LEITE, Michel; COSTA, Fabricio; 2017).

Na mitose, quando há a intensa condensação dos cromossomos, o DNA compacta-se com a aproximação dos nucleossomos, permitindo o acesso a processos ativos, como transcrição, replicação e reparo de DNA (Santo, Inara; Padilha, Itácio, 2022)

As principais formas de modificação de histonas são – além da metilação – a acetilação/desacetilação. Existem também outras, de não tanto destaque quanto essas: Ubiquitinação, fosforilação e sumoilação. (LEITE, Michel; COSTA, Fabricio; 2017).

As modificações pós-traducionais das histonas, que estão relacionadas a alterações na conformação da cromatina, formam uma verdadeira linguagem molecular, conhecida como “Código das Histonas” (Ferreira e Franco, 2012).

- 1- A **Acetilação** se trata da Adição de um grupo acetil (COCH_3). Esse processo abre a cromatina e ativa a transcrição, enquanto que a desacetização condensa a cromatina e impede a transcrição. Acetilacao das histonas h3 e h4 nas nas causas N-terminais seja um gatilho para ativação da cromatina, aumentando a acessibilidade da maquinaria de transcrição esse sinal é removido pela desacetilass de histonas hdac que promovem acetilacao da cromatina (LEITE, Michel; COSTA, Fabricio; 2017).

A acetilação e metilação das histonas são reguladas pela neutralização da atividade das enzimas, respectivamente: histona-acetiltransferases (HATs), histona-deacetilases (HDAC), histona-metiltransferases (HMTs) e histona-demetilases (HDMS). A hidroximetilação do DNA é mediada por proteínas de translocação e regula a expressão gênica.(Paschon, Vera; Kihara; Alexandre ,2014)

Bilateralidade é uma mecanismo de autorreflexão, a perda indevida da cromatina associada ao DNA metilado será rapidamente corrigida pelas enzimas modificadores de cromatina. E a perda defeituosa de metilação do DNA será corrigirá pelo dnmts da cromatina modificada. Existe interação entre essas duas enzimas e tabem entre dnmts metiltranfesrases e metiltransferase de histonas para manutenção de metilação do DNA que marca a cromatina (MULLER, Henrique; PRADO; Karin, 2008).

Dnmts são responsáveis pela manutenção e geração de padrões de metilação na célula esse padrão de programação da expressão de genes baseado na alteração da cromatina, é uma perspectiva evolutiva, as modificações da cromatina precederam a metilação do DNA.(MULLER, Henrique; PRADO; Karin, 2008)

Nome da enzima	Abreviação	Função	Consequências
DNA metil-transferase	DNMT	Catalisa a transferência de grupos metil para o DNA.	Metilação do DNA- silenciamento de genes
	DNMT1	Mantém os padrões de metilação normais da célula.	
	DNMT3a e DNMT3b	Promovem uma nova metilação no DNA, principalmente nas ilhas CpG.	
Histona desacetilase	HDAC	Promove a desacetilação das histonas.	Retirada de grupos acetila: inativa cromatina
	HDAC2		
Demetilases de histonas:	Amino-oxigenases dependentes de FAD: LSD1 e JmjC	Retiram o grupo metil das histonas através de um processo oxidativo: LSD1- reação de oxidação com liberação de formaldeído; JmjC- reação de oxidação com α -cetoglutarato e Fe^{+2} com liberação de formaldeído. JHDM1- demetila o aminoácido Lisina da posição 36 da histona H3.	Retira grupos metil nas histonas.
	JHDM1 (demetilase-1 de histonas contendo domínios de demetilação)		
Histona acetil-transferase	HAT		Acetilação das histonas: ativação da cromatina
Histona Metil-transferase	HMT	Ex: SUV39	

- 2- A Ubiquitinação é a Adição de uma proteína denominada ubiquitina, que é constituída por 76 aminoácidos ela desempenha uma importante função na regulação de proteínas sinalizando que uma determinada proteína alvo, no caso a histona, deve ser degradada. (Ferreira, A. R; Franco, M. M, 2012)
- 3- A fosforilação é um processo que envolve a adição de um grupo fosfato (PO_4) e é um dos principais mecanismos de regulação das proteínas. Nas histonas, o aumento de grupos fosfato leva a uma maior condensação da cromatina e à inativação de genes. A fosforilação de histonas tem sido associada a processos como condensação e segregação cromossômica, transcrição, reparo de danos ao DNA e ativação da apoptose. (Ferreira, A. R; Franco, M. M, 2012)
- 4- A SUMOilação é uma importante modificação das proteínas, desempenhando função em uma ampla variedade de processos celulares. Envolve a ligação covalente de um grupo SUMO (Small Ubiquitin-like Modifier) em resíduos de lisina por meio de uma cascata enzimática semelhante, mas distinta, da via de ubiquitinação. (Ferreira, A. R; Franco, M. M, 2012)

RNAs não codificantes:

Pequenos ou micro RNAs (miRNAs) são moléculas curtas, de 19-25 nucleotídeos de comprimento, espalhados ao longo do genoma com função regulatória de controle da expressão gênica, são quem dominam a produção transcricional em mamíferos. Essas pequenas moléculas reconhecem RNA mensageiro-alvo, por meio da complementariedade entre as sequências, e regulam sua tradução proteica. Geralmente ligam-se a mRNA específicos impedindo a produção de uma determinada proteína, tendo como função regular a expressão gênica por silenciamento pós-transcricional e

/ou pela degradação de mRNAs alvo (YY LI2 e ZQ MENG1, 2014).

Bioinformática e estudos experimentais mostraram que mais de 30% dos genes humanos são alvos diretos de miRNA, o que implica que os miRNAs funcionam em quase todos os processos biológicos, incluindo regulação do ciclo celular, crescimento celular, apoptose, diferenciação celular e reações de estresse. (YY LI2 e ZQ MENG1, 2014) (LEITE, Michel; COSTA, Fabricio; 2017)

Não é surpreendente que os miRNAs, assim como os genes codificadores de proteínas, tenham que ser fortemente regulados para contribuir para um transcriptoma distinto de uma célula normal. No câncer, no entanto, verificou-se que os miRNAs são massivamente desregulados. (LEITE, Michel; COSTA, Fabricio; 2017).

Acredita-se que a interação direta entre miRNAs e mecanismos epigenéticos seja uma rede regulatória bastante complicada. Por um lado, a expressão de miRNAs é específica do tecido e está sujeita a regulação fina e estrita por mecanismos epigenéticos, como metilação do DNA e modificações de histonas; por outro lado, os miRNAs também podem afetar os mecanismos epigenéticos e regular a expressão gênica; a capacidade de direcionar o silenciamento de genes pós-transcricional (YY LI2 e ZQ MENG1, 2014).

Como os miRNAs afetam a expressão gênica, estes RNAs representam moléculas importantes na manutenção do equilíbrio entre oncogenes e genes supressores tumorais. Alguns miRNAs promovem a proliferação celular e inibem a apoptose, ao passo que outros determinam diminuição da sobrevivência e da proliferação celular

Existem duas classes de miRNAs, os miRNAs oncogênicos e miRNAs supressores tumorais. Dependendo do contexto e do tipo celular em que são expressos, um mesmo miRNA pode exibir atividade oncogênica ou supressora tumoral. (Amaral, Bruno; et al, 2010)

Os mecanismos responsáveis pelas alterações na expressão dos miRNAs no câncer são diversos. Estudos apontam que as funções dos miRNAs nas neoplasias malignas sofrem alterações pelos mesmos mecanismos que afetam a expressão dos genes que codificam proteínas. Dessa forma, as alterações epigenéticas e modificações nas sequências do DNA, como amplificações, translocações, deleções e mutações de ponto, resultam na modulação e expressão dos miRNAs, (Amaral, Bruno; et al, 2010)

Portanto, acredita-se que, em um futuro próximo, os ncRNAs poderão ser explorados para identificar novos biomarcadores de câncer para a previsão e progressão da doença, e também para desenvolver novas alternativas terapêuticas aos métodos convencionais usados atualmente em oncologia (LEITE, Michel; COSTA, Fabricio; 2017). Todas essas mudanças epigenéticas são relevantes para manter a estabilidade do chamado epigenoma nas células normais, e os problemas nesses processos estão diretamente ligados ao desenvolvimento e progressão do câncer. (LEITE, Michel; COSTA, Fabricio; 2017).

Na tabela abaixo se observa dados levantados de pesquisas literárias dos principais mecanismos epigenéticos correlacionados ao câncer.

Nº	Artigo	Título/Objetivo	Métodos	Resultados
1	Arrieta <i>et al.</i> , 2017	DNMT3B modula a expressão de genes relacionados ao câncer e regula negativamente a expressão do gene <i>VAV3</i> via metilação. Avaliar o efeito da superexpressão de DNMT3B em células HaCaT na expressão gênica global e na metilação de genes selecionados para a identificação de genes que podem ser alvos de DNMT3B.	Foram utilizadas culturas de células e amostras cervicais; Transfecção transitória; Análise de expressão por microarray e RT-qPCR; além disso, foi utilizado PCR específico de metilação (MSP) e sequenciamento de DNA.	Neste estudo, demonstrou-se que a superexpressão de DNMT3B, uma metiltransferase, em células HaCaT regulou negativamente a expressão dos genes <i>VAV3</i> , <i>SORBS2</i> e <i>GPR137</i> por microarray e RT-qPCR e um claro aumento na metilação do DNA foi detectado no promotor <i>VAV3</i> . Os resultados mostram que DNMT3B modula a expressão de genes relacionados ao câncer e regula negativamente a expressão do gene <i>VAV3</i> via metilação.
2	Böck <i>et al.</i> , 2018	Hipermetilação única de CpGs, erros de metilação de alelo e diminuição da expressão de vários genes supressores de tumor em células normais do corpo de pacientes com câncer de mama de alto risco e de início precoce com mutação negativa. Avaliar o papel das alterações epigenéticas constitutivas em células normais do corpo de pacientes com mutação <i>BRCA1/BRCA2</i> negativos.	Foi realizado sequenciamento direcionado às regiões promotoras de 8 genes supressores de tumor (<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>RAD51C</i> , <i>ATM</i> , <i>PTEN</i> , <i>TP53</i> , <i>MLH1</i> , <i>RB1</i>) e o gene do receptor de estrogênio (<i>ESR1</i>), que desempenha um papel na progressão do tumor.	Os resultados mostram que com exceção do gene <i>BRCA1</i> , não houve diferença significativa entre pacientes e controles. Um dos 36 pacientes com alto risco de câncer de mama exibiu expressão do gene <i>BRCA1</i> dramaticamente aumentada, consistente com uma epimutação causadora da doença. Aproximadamente um terço (15 de 44) pacientes com início precoce de câncer de mama exibiram taxas aumentadas de erros de metilação de CpG único em vários genes supressores de tumor. Ambos os pacientes com início precoce e de alto risco a câncer de mama exibiram subexpressão global de genes de supressores de tumor no sangue.
3	Diez-Villanueva <i>et al.</i> , 2020	Eventos de metilação do DNA em mudanças de fatores de transcrição e expressão gênica em câncer do cólon. Avaliar o papel da metilação do DNA no crescimento maligno do câncer de cólon.	Foi realizado estudo de metilação e expressão gênica de 90 tecidos com tumor adjacente e 48 tecidos saudáveis. Genes tumorais cuja mudança na expressão foi explicada por mudanças na metilação que foram identificados usando modelos lineares ajustados para o conteúdo do estroma do tumor.	Os resultados mostram que não houve diferenças na metilação entre tecidos adjacentes e saudáveis, mas diferenças claras foram encontradas entre tecidos adjacentes e amostras de tumor. Foram identificadas ilhas CpG hipermetiladas, localizadas em regiões promotoras que conduzem a expressão diferencial de genes de fatores de transcrição e seus genes-alvo. Dessa forma, as mudanças causadas pela metilação de alguns genes provocam mudanças importantes na expressão gênica.

Nº	Artigo	Título/Objetivo	Métodos	Resultados
4	Chen et al., 2019	Sequenciamento de alta resolução da metilação do DNA do sangue periférico em pacientes com câncer de mama de início precoce e de risco familiar. Compreender e explicar a predisposição hereditária ao câncer e a etiologia genética da doença.	A metilação do DNA foi avaliada pelo sequenciamento de bissulfato de ilhas CpG e promotor conhecido ou regiões reguladoras no DNA do sangue periférico de 99 pacientes com câncer de mama ou ovário familiar ou de início precoce, 6 portadores de mutação <i>BRCA</i> não afetados e 49 controles não afetados.	Os resultados mostram que em 9% dos pacientes, foi observada metilação alterada nas regiões promotoras de genes sabidamente envolvidos no câncer, incluindo hipermetilação no supressor de tumor <i>PTEN</i> e hipometilação no proto-oncogene <i>TEX14</i> . Essas alterações ocorrem na forma de metilação alélica que se estende por até centenas de pares de bases de comprimento.
5	Chakma et al., 2020.	Inativação epigenética do gene <i>IRX4</i> é responsável pela aceleração do crescimento celular em câncer pancreático humano. Examinar a importância do gene <i>IRX4</i> na tumorigênese pancreática.	Foi utilizado um sistema de expressão gênica induzido por tetraciclina para o gene em estudo, usando tipos celulares diferentes para investigar se a reativação do gene <i>IRX4</i> suprime o crescimento das células cancerosas.	Os resultados mostram a identificação de sete genes silenciados por hipermetilação em 12 linhagens de células de adenocarcinoma pancreático. Entre eles, o gene <i>IRX4</i> foi fortemente inibido por hipermetilação do promotor em todas as 12 linhagens celulares analisadas. Por outro lado, a inibição do gene <i>IRX4</i> acelerou a proliferação de células normais do ducto pancreático. Estes resultados sugerem que o silenciamento do gene <i>IRX4</i> mediado pela metilação do DNA contribui para a tumorigênese pancreática.
6	Han et al., 2020	Associação entre a metilação dos genes <i>STAT1</i> e <i>SOCS3</i> em câncer gástrico. Explorar a relação entre a metilação dos dois genes nos tipos de câncer estudados.	Foram utilizadas amostras de 372 pacientes com câncer e 379 amostras controles em testes de metilação de alta resolução.	Os resultados mostram que em comparação com a metilação negativa, a metilação positiva de <i>SOCS3</i> mostrou um aumento significativo do risco de câncer gástrico. Além disso, nenhuma associação significativa foi encontrada entre a metilação do gene <i>STAT1</i> e o risco de câncer gástrico. Este estudo mostra que a interação entre o estado de metilação de <i>STAT1</i> e <i>SOCS3</i> e fatores ambientais não tiveram impacto sobre o risco de câncer gástrico.
7	Liu et al., 2020	Exposição transplacentária ao arsênio causa mudanças na metilação e expressão anormal de microRNAs em fígado de ratos. Avaliar a hipótese de que a exposição ao arsênio no útero leva a mudanças epigenéticas no fígado fetal, assim como determinar o início do câncer de fígado na idade adulta.	Os métodos de detecção de metilação foram baseados em imunoprecipitação de cromatina. Além disso, o sequenciamento genético foi utilizado para detectar nos microRNAs avaliados.	Os resultados mostram 260 metilações afetando 143 microRNAs. Além disso, 140 microRNAs foram expressos de forma anormal a partir dos 718 miRNAs analisados. A exposição intrauterina ao arsênio induziu alterações globais na metilação do DNA e expressão aberrante de miRNA, o que pode contribuir para efeitos adversos em adultos, incluindo câncer de fígado. Os resultados da análise de expressão mostraram alterações significativas nos genes <i>XIST</i> , <i>KRIT1</i> .
8	Lee et al., 2020	Reprogramação epigenética da transição epitélio mesenquimal (TEM) promove ferro apoptose em câncer de cabeça e pescoço. Avaliar o potencial terapêutico da reprogramação da transição epitélio mesenquimal em induzir apoptose em células cancerígenas.	A metodologia foi baseada em testes de viabilidade de células, espécies de oxigênio reativas a lipídios e produção de ferro, conteúdo de glutatona, níveis de NAD/NADH e expressão de mRNA/proteína.	Os resultados mostram que a densidade celular e os níveis de expressão dos genes da E-caderina, vimentina e <i>ZEB1</i> foram associados com diferentes susceptibilidades a indutores de ferro apoptoses. O silenciamento do gene <i>CDH1</i> (caderina-1) ou a super expressão do gene <i>ZEB1</i> aumentaram a susceptibilidade a apoptose. O silenciamento do gene da histona desacetilase <i>SIRT1</i> suprimem a TEM e consequentemente diminuem a apoptose. Em células da TEM com baixa expressão de E-caderina, o tratamento de 5-azacitidina diminuiu a hipermetilação de <i>CDH1</i> , resultando em aumento da expressão caderina-E e diminuição da susceptibilidade à ferro apoptose.
9	Liu et al., 2021	Status de metilação gênica e polimorfismo em diferentes cursos de colite ulcerativa e sua comparação com câncer colorretal esporádico. Explorar os mecanismos genéticos e epigenéticos comuns às duas patologias.	Foram realizadas análises de PCR específico para metilação de 160 amostras (mais 40 amostras controles) para detectar metilação nos genes <i>MINT1</i> e <i>COX-2</i> . O polimorfismo de nucleotídeo único dos genes para interleucina 23R e IB foi detectado por sequenciamento.	Os resultados mostram que em relação ao controle (saudável), o nível de metilação do gene <i>MINT1</i> aumentou no câncer colorretal esporádico e um fator de risco para o câncer colorretal. Já a hipermetilação do gene <i>COX-2</i> foi considerada um fator protetivo para a colite ulcerativa e câncer colorretal esporádico. Além disso, a hipermetilação dos genes da IL-1B e IL-23 foram relacionadas com colite ulcerativa, mas não para o câncer colorretal esporádico.

Epigenética no caso Angelina Jolie:

O caso Angelina Jolie é um dos mais famosos e emblemáticos no âmbito, a decisão dela de realizar uma dupla mastectomia preventiva baseada na epigenética e em predeterminações genéticas acarretou uma série de discussões sobre: ética, a forma como o câncer é enfrentada, a genética como fator aliado à biomedicina e acerca de uma medicina personalizada ou de precisão.

Aproximadamente 10 a 15% das mulheres que desenvolvem câncer de mama têm este câncer como consequência de uma predisposição genética hereditária. Isto quer dizer que elas herdaram, do pai ou da mãe, um gene com mutação, e esta mutação aumentou o risco de elas desenvolverem o câncer de mama. Embora para muitos tenha sido uma escolha radical, para a atriz vencedora do Oscar, que havia forte histórico familiar, encarou a decisão como uma forma de ser proativa para o não surgimento da doença, reduzindo assim, ao mínimo os riscos da carcinogênese.(oncoguia,2015)

Angelina perdeu a mãe e tia para os cânceres de ovário e útero, respectivamente. A atriz, através de testes genéticos descobriu ser portadora de uma alteração conhecida no gene BRCA1, gene que produz proteínas supressoras de tumor responsáveis por garantir a estabilidade do material genético, portanto ela teria predisposição ao câncer. Seus médicos estimaram que a mesma tinha 87% de risco de um câncer de mama e 50% de risco de um câncer ovariano, embora o risco seja diferente no caso de cada mulher. O que levou à retirada dos seios saudáveis como forma profilática e logo em seguida à dos ovários “Comecei com as mamas, já que meu risco de câncer de mama é maior que meu risco de câncer ovariano, e a cirurgia é mais complexa.” “Minhas chances de desenvolver câncer de mama caíram de 87% para menos de 5%. Já posso dizer a meus filhos que eles não precisam ter medo de me perder para um câncer de mama.” A ganhadora de Oscar acrescentou: "Não é possível remover todo o risco, mas o fato é que eu ainda sou propensa ao câncer." Pessoas que herdam mutações BRCA1 e BRCA2 tendem a desenvolver câncer de mama e câncer de ovário em idades mais jovens do que aquelas que não têm essas mutações.([Portal Saúde Business,2013](#))

Uma mutação BRCA1 ou BRCA2 pode ser herdada de qualquer um dos pais. Se um pai possui a mutação, cada um de seus filhos terá 50% de chance de herdar a mutação.(oncoguia, 2015)

Angelina sente-se orgulhosa da decisão, e escolheu levar seu caso à público afim de estimular outras mulheres a buscarem informações e ajuda médica para compreenderem e enfrentarem a doença. “Meu próprio processo será postado no momento oportuno no website do Pink Lotus Breast Center. Espero que ele seja útil para outras mulheres. Afirmo a mesma tais procedimentos de maneira nenhuma diminuíram sua feminilidade “Me sinto feminina, e firme nas escolhas que estou fazendo por mim e pela minha família.” "Para cada mulher que estiver lendo isto, espero que a ajude a saber que tem opções. Quero encorajar toda mulher, especialmente se ela tiver um histórico familiar de câncer de mama ou ovariano, a buscar informações e especialistas médicos que possam ajudá-la a enfrentar este aspecto de sua vida, e tomar suas próprias decisões informadas. ([Portal Saúde Business,2013](#))

Nem tudo é positivo, é importante de se ressaltar que Angelina teve que utilizar de hormônios, não poderá mais ter filhos e deve sofrer alterações físicas “Mas me sinto tranquila com o que vier, não porque sou forte, mas porque é parte da vida. Não é algo que eu deva temer.” “Vou procurar formas naturais de fortalecer meu sistema imunológico.” "Sei que meus filhos nunca vão dizer: Minha mãe morreu de câncer de ovário".(BBC, 2015)

É importante salientar que a genética não é o único fator, e sim uma porcentagem ínfima/uma fração, mas que deve ser levada em consideração e pode ser aliada da medicina personalizada, portanto de suma importância são os 2) Fatores Ambientais: por exemplo, dieta, toxinas na água, ar e solo, exposição à radiação, hábitos destrutivos como comer demais, consumo de álcool, drogas e tabaco, influências emocionais estressantes, etc. que podem desencadear mecanismos epigenéticos já discutidos.(Goldberg Tener Clinic)

O câncer de mama sozinho mata cerca de 458 mil pessoas a cada ano, segundo a Organização Mundial de Saúde, principalmente em países de baixa e média renda. É preciso que se torne uma prioridade assegurar que mais mulheres possam ter acesso a testes genéticos e tratamentos preventivos salvadores, sejam quais forem seus meios e suas condições e onde quer que elas vivam. O custo de um teste para BRCA1 e BRCA2, de mais de US\$ 3 mil nos Estados Unidos, continua sendo um obstáculo para muitas mulheres. ([Portal Saúde Business,2013](#))

Sabe-se que esse oneroso valor dos testes genéticos torna-os uma realidade distante para muitas pessoas, tornando-o um fator discrepante de acesso à muitas pessoas de classes médias e baixas. Mas a grande discussão não começa pelo teste, e sim por quem deve fazer o teste. Esse é o ponto chave. Não são todas as pessoas que necessitam de tais medidas, um médico é quem deve discutir a possibilidade de predisposição genética hereditária, e determinar a necessidade de realizar o teste genético. Inclusive, enquanto seu uso é restringido e limitado, nem todas as pessoas com história familiar necessitam do teste. Grupos alvos sugestivos para tal seriam: Mulheres saudáveis que tenham uma história familiar de câncer de mama, especialmente se ao diagnóstico estes parentes eram jovens; mulheres com parente sabidamente portador de mutação predisponente ao câncer; mulheres saudáveis que tenham história de parentes com câncer de ovário, ou história familiar de câncer de mama e ovário; e História de câncer de mama em homens na família.(Oncoguia,2015)

O efeito Angelina Jolie – a publicitação da história da atriz estimulou um súbito aumento, naquele mesmo ano, de buscas por testes genéticos diagnósticos de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, o que foi chamado de efeito Angelina Jolie. No Rio de Janeiro, em 2015, foi promulgada a lei estadual Angelina Jolie que dispõe sobre a realização de exames de detecção de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para mulheres com histórico familiar de câncer de mama ou de ovário.

Medicina Personalizada

Com o fortalecimento da biomedicina e desenvolvimento de aparatos para diagnóstico e tratamento, observa-se o crescente investimento em pesquisa na medicina personalizada ou de precisão, que busca customizar a prática médica com foco no indivíduo baseando-se na utilização de testes genéticos, identificação de biomarcadores e desenvolvimento de medicações alvo. Nos últimos anos, pelo avanço nas tecnologias, o sequenciamento genômico tornou

possível a previsão do desenvolvimento de uma patologia ao longo da vida, permitindo melhor atenção e intervenções mais precoces e específicas.(Castro, Luana; Campos, Lara; Cesario, Raquel, 2022)

Em 2008, surge a medicina de precisão, cujo termo foi definido pelo Conselho Nacional de Pesquisa Rumo à Medicina de Precisão dos Estados Unidos como: a adaptação do tratamento médico às características individuais de cada paciente, criando classificações e subpopulações que se diferenciam quanto à suscetibilidade para uma determinada doença. (Castro, Luana; Campos, Lara; Cesario, Raquel, 2022)

A medicina de precisão, ou medicina personalizada, está presente desde a prevenção, suspeita diagnóstica, diagnóstico propriamente dito e, principalmente, tratamento. Sendo assim, seu foco é promover tratamentos mais adequados, através da farmacogenética e fatores ambientais, customizando as particularidades de cada paciente Faz-se, então, a abordagem do paciente conforme sua composição genômica. (Castro, Luana; Campos, Lara; Cesario, Raquel, 2022)

Em 2014, o Reino Unido deu início ao Projeto 100K Genomas como o objetivo de sequenciar 100 mil genomas de pacientes do Serviço Nacional de Saúde (NHS), na busca de biomarcadores para o câncer e doenças genéticas raras. O projeto foi anunciado pelo próprio Primeiro Ministro e recebeu grande atenção da mídia, sendo divulgado como um passo importante para a incorporação da medicina genômica no NHS. (Castro, Luana; Campos, Lara; Cesario, Raquel, 2022)

Em 2015, o Presidente norte-americano Barack Obama anunciou para o Congresso o lançamento de um programa de medicina de precisão com orçamento de 215 milhões de dólares, com o objetivo de sequenciar os genomas de 1 milhão de pessoas e tornar um marco na transformação da medicina norte-americana. (Iriart; Jorge, 2018)

Em 2016, a China lançou um projeto com duração de 15 anos e 9,2 bilhões de dólares americanos em medicina de precisão, visando a tornar o país um líder global na área. Observa-se um grande investimento na pesquisa em genômica e biotecnologias em saúde, e uma acirrada competição entre países desenvolvidos e emergentes pela liderança na produção deste conhecimento. (Iriart; Jorge, 2018)

A oncologia é a área médica que mais está incorporando as novas tecnologias genômicas, na identificação do perfil molecular de tumores e utilização de medicações alvo, incluindo a promissora. Os tratamentos com medicamentos alvo, que agem sobre mutações genéticas, têm

gerado melhora significativa nos resultados clínicos de alguns tipos de câncer. (Castro, Luana; Campos, Lara; Cesario, Raquel, 2022)

Para o câncer de mama, o trastuzumabe associado ao teste genético para tumores que expressam a proteína HER2 e o imatinibe/glivec no tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC) mudaram completamente o paradigma no tratamento destas doenças, propiciando melhora clínica significativa para os pacientes.

No tratamento do câncer colorretal, por exemplo, os pacientes que recebem cetuximab e quimioterapia apresentam uma resposta terapêutica melhor do que os que recebem apenas quimioterapia. Apenas pacientes com uma variação genética (KRAS mutante) não se beneficiam do medicamento .

Câncer de mama: testes genéticos que avaliam mutações nos genes BRCA (breast cancer) 1 e 2, que indicam risco de 85% para câncer de mama e 65% para câncer de ovário (IRIART JAB, 2019). O benefício destes rastreios estaria

em realizar, mais frequentemente, exames de prevenção, como mamografia, e rastrear familiares em risco.

O estudo traz o exemplo da atriz Angelina Jolie, que em 2013 descobriu mutações nos genes BRCA1/2 e se submeteu a uma mastectomia dupla profilática; o exemplo resultou em grande procura pelo exame sem elevar, proporcionalmente, as taxas de mastectomia.

Além disso, o conhecimento de proteínas codificadas por genes dos citocromos P450 (CYP450), CYP2D6 e CYP3A4, que participam da regulação de drogas imunomoduladoras como o tamoxifeno, eficaz no tratamento da patologia. Muitos estudos com terapias alternativas para tratamento de câncer de mama têm surgido, com destaque à hormonioterapia, que traz esperança no tratamento precoce de diversas neoplasias, como também de câncer de cólon e leucemia. Basta descobrir se será substituição ou incremento e adjuvância ao tratamento convencional (IRIART JAB, 2019). Câncer de cólon: A medicina de precisão pode avaliar as taxas de recorrência e terapia do câncer de cólon; é necessário levar em conta que é uma doença heterogênea e causada pela combinação de fatores genéticos e ambientais. Algumas vias de mutações que levam a sua patogênese são conhecidas, através de mutações que levam à ativação de oncogenes (KRAS) e inativação de genes supressores tumorais (DCC, APC, SMAD4, TP53), por exemplo; outro mecanismo seria o acúmulo de erros durante as replicações do DNA por conta de mutações em genes responsáveis por esse reparo (MSH2, MLH1, MSH6, etc). Logo, são desenvolvidos painéis genéticos, com sequenciamento de genes MLH1 (mutL homolog 1), MSH2 (mutS homolog 2) e MSH6 (mutS homolog 6) para vigilância e prevenção através de tratamento precoce do câncer não polipose do cólon ou da síndrome de Lynch. Além disso, identificou-se que pacientes que recebem tratamento combinado da droga cetuximab e quimioterapia tem uma resposta melhor quando comparados a pacientes que recebem apenas a quimioterapia, sendo que os que possuem a variação genética (KRAS mutante), não se beneficiam do medicamento (PINHO JRR, et al., 2014; BINEFA G, et al., 2014; IRIART JAB, 2019).

Leucemias e linfomas: leucemia mieloide crônica ou leucemia linfoblástica aguda podem ser diagnosticadas pela detecção do cromossomo filadélfia ou translocação do gene BCR/ABL (breakpoint cluster region/c-abl oncogene 1,

non-receptor tyrosine kinase). Já no tratamento de linfoma não Hodgkin, o uso de imunoterapia (a exemplo o tositumomabe) está bastante difundido, a depender da expressão de um antígeno específico (PINHO JRR, et al., 2014; IRIART JAB, 2019).

No linfoma de Hodgkin e leucemia linfoblástica aguda infantil, a combinação de quimioterápicos tem se mostrado mais eficaz que a monoterapia. Isso se deve a uma inibição mais profunda do alvo, combate à plasticidade do tumor que impulsiona a adaptação terapêutica e seleção de frações de células refratárias à terapia pré-existente.

No entanto, o número possível de tratamentos supera o número de pacientes disponíveis para se inscrever em ensaios clínicos. Estima-se que isso seja responsável pela falha de 40% dos testes de câncer, além do custo potencial de oportunidades perdidas, falha clínica, e perda financeira (BOSHUIZEN J e PEEPER D, 2020).

Câncer de pulmão: O câncer de pulmão é a principal causa de mortalidade em todo o mundo, tem-se como condutor oncogênico o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), sendo o alvo de sequenciamento genético em populações suscetíveis. Também, a escolha de determinados medicamentos pode ser baseada nas mutações genéticas de determinados cânceres, como por exemplo o crizotinib, está sendo indicado para pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células positivos para o gene quinase do linfoma anaplásico (ALK) (PINHO JRR, et al., 2014; LIU X, et al., 2017).

Câncer de pâncreas: O câncer de pâncreas é conhecido pelo seu alto grau de malignidade e fatalidade. Recentemente foram descobertos genes fundamentais na patogênese e progressão da doença, podendo influenciar no diagnóstico e terapêutica dos pacientes. A maioria dos pacientes tem pelo menos um dos quatro genes mutados (KRAS, CDKN2A, DPC4 e P53). O reconhecimento desses genes mostrou que medicações direcionadas à alterações dessas vias podem ser mais benéficas do que os medicamentos padrões (BERESHNEH H, et al., 2017).

Painéis de genes estão sendo utilizados em casos de câncer de mama para eleger mulheres que poderão ser poupadas de tratamentos mais agressivos como quimioterapia. Em 2018, ganhou destaque na mídia o estudo TAILORx, cujo teste genético, chamado Oncotype DX Breast Cancer Assay (painel oncótipo DX de câncer de mama), baseando-se na análise de 21 genes tumorais, conseguiu, com segurança, identificar as mulheres com câncer de mama em estágio inicial que poderiam adotar somente a hormonioterapia, evitando a quimioterapia. Estima-se que 70% das pacientes com câncer de mama em estágio inicial poderiam evitar o tratamento quimioterápico. (Castro, Luana; Campos, Lara; Cesario, Raquel, 2022)

A imunoterapia é vista como a mais recente e promissora tecnologia para o tratamento do câncer pela estimulação do sistema imunológico do paciente para que reconheça o tumor e o elimine. Anticorpos atuando sobre reguladores negativos da resposta imunológica, como CTLA-4 e PD-1, mostraram melhora significativa na sobrevida de longo prazo, especialmente nos casos de melanomas. Os primeiros medicamentos, como o ipilimumabe, começaram a entrar no mercado em 2011, sendo seguidos por outros mais eficazes de segunda geração como nivolumabe e pembrolizumab. (Castro, Luana; Campos, Lara; Cesario, Raquel, 2022) Para Sturdy, a medicina personalizada tem cumprido melhor a sua promessa de recompensar o investimento

privado do setor farmacêutico e de biotecnologias do que em propiciar economias para os serviços de saúde. Segundo esse autor, essa lógica faz com que pesquisas e tecnologias que poderiam representar redução de custos para os serviços de saúde, mas que prejudicariam a lucratividade das empresas, sejam preteridas em benefício da produção de medicamentos de alto custo. (IRIART JAB, 2019)

O Brasil é palco de grande número de pacientes portadores de doenças crônicas, como hipertensão, diabetes e câncer. Associado a isso, possui centros competentes em biologia molecular e profissionais aptos para desenvolver pesquisas e otimizar o tratamento de patologias comuns, como as já citadas anteriormente. Entretanto, De Negri F e Uziel D (2020) denunciam que as políticas públicas brasileiras ainda apresentam importante impasse no incentivo de tais pesquisas, pois não existe, sequer, o termo “medicina de precisão” em documentos do Ministério da Saúde. (IRIART JAB, 2019)

Laboratórios privados no Brasil oferecem em seus sites a medicina personalizada, anunciada como a medicina do futuro. Entre os testes genéticos disponíveis encontra-se a genotipagem de até um milhão de polimorfismos e o sequenciamento completo do exoma, buscando listar as mutações genéticas associadas a doenças, estimar suscetibilidades genéticas e trazer informações sobre tratamento personalizado para dezenas de medicamentos. (IRIART JAB, 2019).

No Brasil, em 2015, lançou-se, em São Paulo, com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), o Brazilian Initiative on Precision Medicine (BIPMed), com o objetivo de implantar a medicina de precisão no Brasil (IRIART JAB, 2019).

5. Considerações Finais:

O câncer é uma doença sistêmica causada por mutações que levam a disfunções na reprodução celular e sua manutenção. Como resultado, as células doentes exibem uma série de características, como divisão contínua, migração, rigidez da matriz extracelular, angiogênese, alterações metabólicas, imunológicas e endócrinas.

A epigenética representa uma nova fronteira no campo médico-científico. O câncer é tanto uma doença genética quanto epigenética, sendo que eventos epigenéticos, incluindo modificações de histonas e metilação do DNA, são cruciais para estabelecer a programação correta da expressão dos genes. Erros nesses processos podem levar à carcinogênese, seja pela expressão anômala de algum oncogene ou pela inativação e perda de genes de reparo e check-points anticâncer.

A compreensão desses mecanismos envolvidos no processo de ativação e silenciamento gênico pode contribuir para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes para o câncer, por meio da descoberta de possíveis marcadores para tumores e do desenvolvimento de terapias medicamentosas, uma vez que essas alterações são potencialmente reversíveis.

A implementação do conhecimento adquirido sobre biomarcadores epigenéticos para estratificação de pacientes, juntamente com o desenvolvimento de epidrugs de última geração e modelos preditivos, levará nossa compreensão e uso da epigenética do câncer no diagnóstico, prognóstico e tratamento de pacientes com câncer a um novo patamar. Isso resultará em uma terapia mais eficiente, personalizada e menos agressiva.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BORGES-OSÓRIO, M. R., ROBINSON, W. M. Genética Humana. 3. ed. Rio de Janeiro: Artmed, 2013. p. 383 – 432.

Carrie Deans, Keith A Maggert, What Do You Mean, “Epigenetic”?, Genetics, Volume 199, Issue 4, 1 April 2015, Pages 887–896, <https://doi.org/10.1534/genetics.114.173492>

CastroL. F. G. de; CamposL. C. M. de; CesarioR. R. Medicina de precisão: definições e perspectivas futuras. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 15, n. 8, p. e10774, 29 ago. 2022.

Chen QW, Zhu XY, Li YY, Meng ZQ. Epigenetic regulation and cancer (review). Oncol Rep. 2014 Feb;31(2):523-32. doi: 10.3892/or.2013.2913. Epub 2013 Dec 11. PMID: 24337819

DANTAS, Élide L. R.; SÁ, F. H. de L.; CARVALHO, S. M. de F. de; ARRUDA, A. P.; RIBEIRO, E. M.;

RIBEIRO, E. M. Genética do Câncer Hereditário. Revista Brasileira de Cancerologia, [S. l.], v. 55, n. 3, p. 263–269, 2009. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2009v55n3.1619. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/1619>.

EPIGENÉTICA: UM NOVO CAMPO DA GENÉTICA EPIGENETICS: A NEW GENETIC FIELD HENRIQUE REICHMANN MULLER 1, KARIN BRAUN PRADO
[href="https://docplayer.com.br/6666890-Epigenetica-um-novo-campo-da-geneticaepigenetics-a-new-genetic-field-henrique-reichmann-muller-1-karin-braun-prado-2.html"](https://docplayer.com.br/6666890-Epigenetica-um-novo-campo-da-geneticaepigenetics-a-new-genetic-field-henrique-reichmann-muller-1-karin-braun-prado-2.html)

Gonzalo, Victoria, et al. "Epigenética del cáncer." Gastroenterologia y hepatologia 31.1 (2008): 37-45.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). O que é Câncer. 2020b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer> Acesso em: 01 de abril de 2022.

INCA. Estimativa 2020. Rio de Janeiro. 2020. Disponível em: BalimAlivA2120 -Introdução/INCA - Instituto Nacional de Câncer. Acesso em: Fev, 2022.

INCA COMO SURGE O CÂNCER. Rio de Janeiro. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/incal/pt= bilassunos/cancer/.como-surge-0-cancer>. Acesso em: Out, 2022.

SILVA, Camila Tainah da and JASIULIONIS, Miriam Galvonas. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. Cienc. Cult. [online]. 2014, vol.66, n.1, pp.38-42. ISSN 23176660. <http://dx.doi.org/10.21800/S0009-67252014000100015>.

LEITE, Michel Lopes; COSTA, Fabricio F.. Epigenômica, epigenética e câncer. Rev PanAmaz Saude, Ananindeua , v. 8, n. 4, p. 23-25, dez. 2017 . Disponível em http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S217662232017000400006&lng=pt&nrm=iso.

O desafio da comunicação em saúde. Novas políticas buscam a democratização desse instrumento para a prevenção e o controle do câncer. Publicação trimestral do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Edição nº 02, agosto de 2007, Rio de Janeiro. p. 24-25.

OLIVEIRA, N. F. P. de .; PLANELLO, A. C. .; ANDIA, D. C. .; PARDO, A. P. de S. . Metilação de DNA e Câncer. Revista Brasileira de Cancerologia, [S. l.], v. 56, n. 4, p. 493–499, 2010. DOI:

10.32635/21769745.RBC.2010v56n4.698. Disponível em:

<https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/698>.

Lei estadual 7.049/2015 – Lei Angelina Jolie.

<http://alerjln1.alerj.rj.gov.br/CONTLEI.NSF/c8aa0900025feef6032564ec0060dfff/b598c5bdbbe2dccc83257ead006ff9fe?OpenDocument>

Ferreira AR, Franco MM. Reprogramação epigenética em gametas e embriões de mamíferos. Rev Bras Reprod Anim, v.36, n.1, p.3-9, 2012.

MELLO, P. F. T. C. de. O efeito Angelina Jolie, um role playing para discutir genética humana e medicina personalizada no ensino médio. Genética na Escola, São Paulo, v. 16, n. 1, p. 94–107, 2021. DOI: 10.55838/1980-3540.ge.2021.362. Disponível em: <https://geneticanaescola.emnuvens.com.br/revista/article/view/362>. Acesso em: 29 nov. 2022

Paschon, Vera & Alcaraz, Ana & Kihara, Alexandre. (2014). FORMAÇÃO DA MEMÓRIA ESTÁ ASSOCIADA COM MECANISMOS EPIGENÉTICOS QUE SÃO PASSADOS DE GERAÇÃO PARA GERAÇÃO (CÉREBRO LAMARKIANO). Nanocell News. 1. 11. 10.15729/nanocellnews.2014.05.13.001.

RIVAS, M. P.; TEIXEIRA, A. C. B.; KREPISCHI, A. C. V. Epigenética: conceito, mecanismos e impacto em doenças humanas. Genética na Escola, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 14–25, 2019. DOI: 10.55838/1980-3540.ge.2019.311. Disponível em: <https://www.geneticanaescola.com.br/revista/article/view/311>. Acesso em: 29 nov. 2022.

Santos, Inara Tháís Batista, and Itácio Queiroz de Mello Padilha. "Mecanismos Epigenéticos no Surgimento do Câncer: uma Revisão Bibliográfica." Ensaios e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde 26.1 (2022): 130-134.

IRIART, J. A. B. Medicina de precisão/medicina personalizada: análise crítica dos movimentos de transformação da biomedicina no início do século XXI. Cad. Saúde Pública, 35(3):e00153118, 2019.