

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

KESIA ARIELY DOS SANTOS BARROS
BIANCA KAREN CAVALCANTI LEITÃO ALVES
DAVY GUILHERME DA SILVA SOUZA

Os impactos da Epigenética no combate ao câncer

RECIFE/2025

**KESIA ARIELY DOS SANTOS BARROS
BIANCA KAREN CAVALCANTI LEITÃO ALVES
DAVY GUILHERME DA SILVA SOUZA**

Os impactos da Epigenética no combate ao câncer

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Disciplina TCC II do
Curso de Bacharelado em Biomedicina
do Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA, como parte dos requisitos
para conclusão do curso.

Orientador(a): Prof. Dr. Luiz da Silva
Maia Neto

RECIFE
2025

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Senhor Deus pelo renovo que recebi a cada dia dessa linda trajetória e pelo dom da graça que me ajudou a seguir em frente. Agradeço ao meu pai e minha mãe que são minha inspiração e que sempre apoiaram meus sonhos com amor e me ajudaram a alcançá-los com determinação. Agradeço também aos professores que fizeram parte da minha formação e me auxiliaram a expandir meus horizontes e ter uma visão ainda mais enriquecida do curso. Por fim, sou imensamente grata a todos que fizeram parte dessa história, pois como disse a célebre escritora Clarice Lispector: “Quem caminha sozinho pode até chegar mais rápido, mas aquele que vai acompanhado com certeza vai mais longe”.

Kesia Ariely

A conclusão deste trabalho representa não apenas o fim de uma etapa acadêmica, mas também a concretização de um sonho. Por isso, gostaria de expressar minha profunda gratidão a todos que, de alguma forma, contribuíram para essa jornada. Primeiro, um obrigado enorme à minha família, vocês foram meu porto seguro, aguentaram meus surtos, e me apoiaram do começo ao fim. Ao meu orientador, Luiz Maia, muito obrigada pela paciência, pelas orientações e pelos puxões de orelha que, no fim das contas, fizeram toda a diferença. Aos professores do curso, que compartilharam conhecimento e contribuíram significativamente para minha formação acadêmica e pessoal. Aos colegas e amigos, pelo companheirismo, trocas de ideias, apoio nos momentos difíceis e pelas boas risadas que tornaram a caminhada mais leve. A todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte dessa trajetória, meu sincero agradecimento.

Bianca Karen

Agradeço primeiramente a Deus, por me dar forças nos momentos de cansaço e incerteza. Aos meus pais, familiares e amigos por todo o suporte, carinho e incentivo ao longo da minha caminhada. Sem o apoio de vocês, nada disso faria sentido. Aos professores que contribuíram com conhecimento e orientação ao longo do curso. E, por fim, a todos que, de alguma forma, fizeram parte dessa jornada, meu sincero agradecimento.

Davy Guilherme

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais
voltará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein

RESUMO

A Epigenética é um campo da biologia que estuda a expressão dos genes de acordo com alterações químicas sucedidas na codificação do DNA. Este fenômeno pode causar a expressão ou silenciamento de um gene e geralmente ocorre de forma natural no organismo. Porém, este mecanismo pode se manifestar de maneira anormal em consequência de diversos fatores como exposição ambiental, estilo de vida, doenças hereditárias e no desenvolvimento de câncer. Nesse sentido, este estudo tem o objetivo de analisar os impactos da epigenética no combate ao câncer com base nos mecanismos epigenéticos existentes, tais como metilação do DNA, alteração de histonas e modificações do RNA. O trabalho foi desenvolvido a partir da revisão sistemática em bases de dados científicas como PubMed, SciELO e LILACS, tendo maior ênfase em pesquisas publicadas entre 2020 a 2024. Foi realizada uma triagem de estudos completos em idioma português e inglês cuja análise resultou em maior compreensão sobre estratégias relacionadas a terapias epigenéticas que podem ser usadas tanto no tratamento quanto na prevenção de câncer. Percebe-se, portanto, que a influência da epigenética referente a modificações químicas no DNA tem grande implicação no desenvolvimento do câncer, visto que esta neoplasia maligna tem relação com a expressão e/ou silenciamento de genes. E, portanto, estudos mais aprofundados na área de epigenética buscam por abordagens que promovam o mínimo de interferência genética e, ao mesmo tempo, aumentem a eficácia da detecção, monitoramento e no tratamento de câncer.

Palavras-Chaves: Epigenética, Câncer, Metilação do DNA.

The impacts of Epigenetics on struggle against cancer

ABSTRACT

Epigenetics is an area of biology that investigates gene expression through chemical modifications affecting DNA coding. This phenomenon can lead to gene activation or silencing and usually occurs naturally within the human body. However, they may also arise abnormally due to various factors such as environmental exposure, lifestyle, hereditary diseases, and cancer development. In this context, the present study aims to analyze the impacts of epigenetics on the struggle against cancer, focusing on key epigenetic mechanisms such as DNA methylation, histone modification, and RNA alterations. A systematic literature review was conducted through scientific databases including PubMed, SciELO, and LILACS, with an emphasis on research published between 2020 and 2024. Full-text articles in Portuguese and English were screened, leading to a deeper understanding of strategies related to epigenetics therapies applicable in treatment and prevention of cancer. It is evident that epigenetics relating to chemical modifications in DNA significantly influences cancer pathogenesis through the modulation of gene expression. Therefore, advancing research in epigenetics seeks approaches to minimizing genetic interference while enhancing the effectiveness of cancer detection, monitoring and treatment.

Keywords: Epigenetics, Oncology, DNA Methylation.

SUMÁRIO

1. Introdução	08
2 Materiais e Métodos	10
2.1 Figuras	10
3 Resultados e Discussão	11
3.1 Tabelas.....	11
4 Conclusão	17
5 Referências	17

1. Introdução

A Epigenética é o estudo de como certos mecanismos biológicos influenciam na expressão dos genes. Este ramo não envolve alterações na sequência de DNA, mas sim, nas manifestações químicas decorrentes da codificação dos genes. Essa área da ciência busca estudar a cromatina e enfoca nas mudanças que ocorrem nas bases e na superestrutura do empacotamento do DNA, o qual é condicionado em torno de proteínas histonas formando uma ordenação de nucleossomos semelhantes a esferas em um fio.¹

As alterações epigenéticas normalmente decorrem de três meios: metilação do DNA, modificações nas proteínas histonas e ação dos RNAs não codificantes.² A metilação do DNA desempenha um importante papel em diversos processos biológicos como o silenciamento genético. Da mesma forma, mudanças químicas nas proteínas histonas podem impactar na estrutura da cromatina e, portanto, afetar a expressão genética. Os RNAs também são importantes nos processos epigenéticos, pois atuam nas vias de transcrição, tradução e transporte das informações presentes nos genes.³

À vista disso, os mecanismos epigenéticos, têm forte influência na biologia dos seres vivos, desde sua melindrosa anatomia até seu metabolismo complexo. Mudanças desequilibradas nesta dinâmica funcional, assim como fatores ambientais e estilo de vida podem promover o início e progressão de diversas patologias, incluindo o câncer.⁴ Quando a metilação do DNA foge do equilíbrio, genes que deveriam impedir o crescimento tumoral podem ser desligados, facilitando o surgimento de câncer através da ativação de oncogenes. Isso gera uma proliferação celular descontrolada e o consequente desenvolvimento de tumores. De modo similar, a alteração química na proteína histona pode alterar a estrutura da cromatina impedindo que regiões de genes supressores de tumor sejam acessadas.⁵

Por esse motivo, estudos sobre Epigenética têm sido bastante significativos no entendimento da formação e susceptibilidade de um câncer. Aliás, segundo informes da Organização Mundial da Saúde (OMS), na última década, a incidência geral de câncer aumentou em 20%, e espera-se que, até 2030, sejam registrados mais de 25 milhões de novos casos. Entre 2023 e 2025, estima-se que o Brasil registre aproximadamente 704 mil novos casos de câncer por ano, com as regiões Sul e Sudeste respondendo por cerca de 70% dessa incidência.⁶ Conforme resultados de um estudo publicado em novembro de 2020 na revista *Jama Oncology*, a cada oito pacientes com câncer, um tem mutações genéticas que podem ter contribuído para o desenvolvimento da doença.⁷

De acordo com dados da OMS, o câncer atualmente é a segunda principal causa de morte no mundo, com cerca de 9,6 milhões óbitos por ano, com projeções que indicam que se tornará a primeira nas próximas décadas. Um relatório da OMS sobre projeção de tumores mostra o surgimento de 12,4 milhões de novos casos por ano. Portanto, o impacto da incidência e mortalidade por câncer tem aumentado rapidamente no cenário mundial. Isto demanda estratégias cada vez mais eficazes de pesquisas e tratamentos voltados para a oncogênese.⁸

O câncer compreende um conjunto de doenças com causas diversas e de comportamento variável que se caracterizam pela proliferação desordenada de células devido a desregulamentação somática hereditária de genes.⁹ Como esclarece o Instituto Nacional do Câncer (INCA), os diversos tipos de câncer podem variar de acordo com os tipos de células do organismo. Quando se originam em tecidos epiteliais, como a pele ou as mucosas, os tumores são classificados como carcinomas. Já aqueles que têm início em tecidos conjuntivos — como ossos, músculos ou cartilagens — recebem o nome de sarcomas. Outro fator que diferencia os tipos de câncer é a velocidade de proliferação das células e a capacidade de se espalhar para estruturas e órgãos próximos, processo conhecido como metástase.¹⁰

Nessa perspectiva, o uso de biomarcadores epigenéticos em oncologia propicia uma identificação de mutações celulares precocemente em tumores o que gera intervenções mais rápidas e eficazes no diagnóstico e monitoramento do câncer. Isto revela a importância de estudos cada vez mais aprofundados voltados para os meios que ocasionam alterações epigenéticas, salientando sobre os processos químicos já citados anteriormente, como metilação genética, modificação das histonas e atividade dos RNAs não codificantes.^{11, 12}

A metilação do DNA, descoberta por Rollin Hotchkiss em 1948, é um tipo de modificação química ocorrida em regiões específicas do DNA que são mais propensas à alteração, como as ilhas

CpG. Estas regiões no DNA são ricas em dinucleotídeos formados por uma citosina e uma guanina separadas por um grupo fosfato. Estes sítios são alvo predominante da metilação do DNA. Neste processo, um grupo metil (CH₃) é ligado ao quinto carbono do anel das citosinas, o que ocasiona silenciamento de genes, pois impede que fatores de transcrição na cadeia de DNA liguem-se nesta região e, por consequência, impedem a ação de transcrição genética da RNA Polimerase naquele local.^{5, 13} Em vias normais, esse processo químico ajuda na regulação homeostática do corpo, mas, caso haja desequilíbrio neste funcionamento, então essa inibição da expressão gênica pode contribuir com a inferência de oncogenes promovendo proliferação persistente de células cancerígenas.¹⁴

De modo equivalente, as modificações pós-traducionais (PTMs) das caudas N-terminais das histonas podem alterar a estrutura da cromatina propiciando ou reprimindo a transcrição de determinado gene. Essa relação ocorre devido ao papel das histonas de interagir com o DNA estruturando-o no complexo da cromatina. A acetilação das histonas, por exemplo, neutraliza sua carga positiva enfraquecendo a interação com o DNA, que é carregado negativamente, o que deixa a cromatina com uma conformação mais aberta permitindo a ligação de fatores de transcrição e outras proteínas reguladoras ao DNA facilitando a expressão gênica. Em casos oncológicos, o acesso às regiões da cromatina que possuem genes supressores de tumor pode ser inibido devido a metilação da arginina dentro da cauda N-terminal de histonas.^{5, 15}

Além do mais, os miRNAs são reguladores fundamentais de diversos processos biológicos essenciais, como desenvolvimento, proliferação celular, apoptose e, principalmente, tumorigênese. Os miRNAs que são superexpressos no câncer podem funcionar como oncogenes, e os miRNAs que atuam como supressores de tumor podem ser regulados negativamente no câncer. A regulação negativa ou carência desses miRNAs pode aumentar a tradução de oncogenes e, portanto, a formação em excesso de proteínas oncogênicas, favorecendo o surgimento de tumores. Por outro lado, a regulação positiva de miRNAs oncogênicos pode bloquear genes supressores de tumor e também levar ao desenvolvimento de tumores.^{14, 16}

Em virtude da natureza dinâmica e reversível das marcas epigenéticas, essas alterações representam alvos interessantes e terapeuticamente relevantes no que diz respeito ao câncer. As terapias epigenéticas atuais são direcionadas principalmente para duas categorias funcionais de reguladores epigenéticos: aqueles que têm como alvo as enzimas designadoras de marcas epigenéticas, e aqueles que miram em enzimas removedoras de marcas epigenéticas.¹⁷

Esse efeito prejudicial levou ao desenvolvimento de medicamentos epigenéticos como inibidores de DNA metiltransferases (por exemplo, AZA-C) e histona desacetilases (HDACi) como potenciais terapêuticos que podem moderar marcas epigenéticas e potencialmente reverter padrões de expressão genética associados ao câncer.⁵ Medicamentos epigenéticos que visam essas enzimas podem restaurar e, em alguns casos, superexpressar genes que foram silenciados epigeneticamente em células imunes e cancerígenas.¹⁶

A terapia epigenética tem sido estudada como uma perspectiva inovadora no tratamento de diferentes malignidades. O uso da epigenética como um fator colaborativo em casos oncológicos abre novos horizontes para a chegada de novas abordagens terapêuticas.¹⁷ Nesse contexto, terapias tradicionais podem ser combinadas com a terapia epigenética no intuito de viabilizar tratamentos para reversão de tumores resistentes a fármacos. Com essa abordagem terapêutica, as dosagens dos medicamentos também podem ser diminuídas reduzindo efeitos colaterais do tratamento e, como resultado, alcançar melhora na qualidade de vida do paciente.¹¹

Portanto, este projeto de estudo tem por objetivo analisar os principais mecanismos epigenéticos que podem influenciar o desenvolvimento oncológico, bem como seus meios de prevenção e tratamento, abordando sua precedência, desafios e impactos da Epigenética no combate ao câncer.

2. Material e Métodos

Para o desenvolvimento do presente estudo, foi realizada uma pesquisa bibliográfica integrativa, de caráter qualitativo a partir do levantamento de referências teóricas publicadas na forma de artigos científicos disponíveis nos idiomas português e inglês. Para a pesquisa, foi elaborada uma estratégia de busca que combinou as palavras-chave em português: “epigenética”, “câncer”, “metilação do DNA” e “terapias epigenéticas”. E no inglês: “Epigenetic”, “oncology” “DNA methylation” e “cancer therapy”.

A pesquisa teve maior enfoque no intervalo de tempo de 2020 a 2024. Para isso, foi traçada uma temática direcionada pela seguinte conjectura: Como a epigenética e suas propriedades podem impactar no tratamento, prevenção e combate ao câncer.

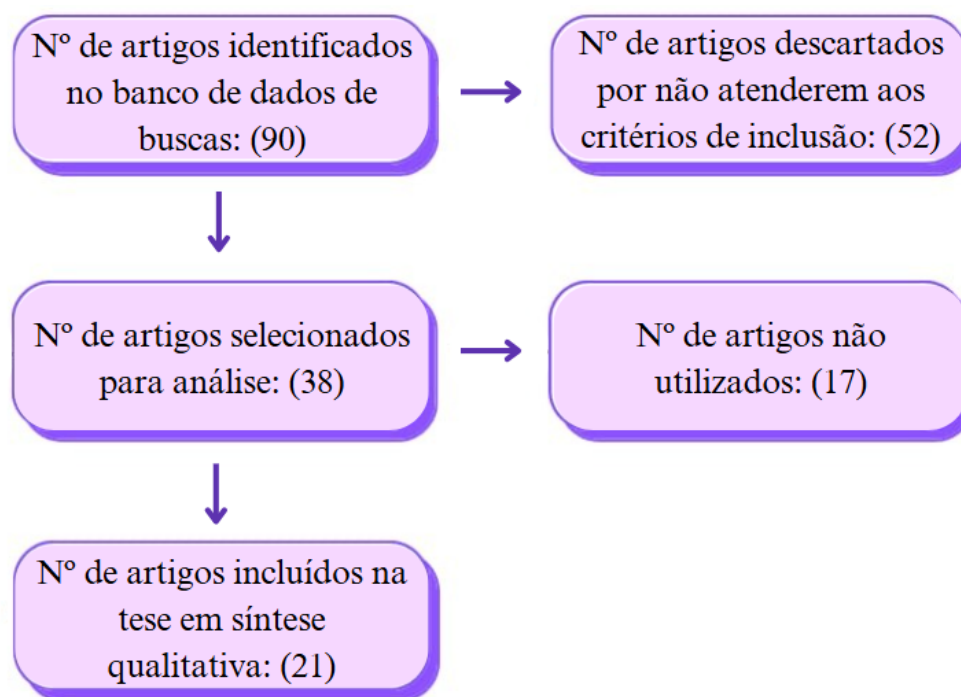
Para a realização da busca dos artigos, foram utilizadas as bases de dados das plataformas National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e ResearchGate. A pesquisa também compreendeu revistas publicadas por órgãos oficiais como Instituto Nacional de Câncer (INCA) e Organização Mundial da Saúde (OMS), além de sites oficiais referentes a instituições como National Institute of Health (NIH), Jama Oncology, Frontiers in Bioscience e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Foram adotados como critérios de inclusão, pesquisas científicas que abordassem o estudo de mecanismos epigenéticos associados ao surgimento de diferentes tipos de câncer. Foram excluídos trabalhos de conclusão de curso, teses e artigos de revisão que não tivessem comprovação reconhecida sobre o objeto de estudo e que não abordassem recentes avanços na identificação de mecanismos epigenéticos e suas relações com o surgimento de neoplasias.

2.1 Figuras

A Figura 1 representa o processo de seleção e triagem dos artigos analisados. Foram selecionados 21 artigos como base de pesquisa deste estudo.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção e triagem de artigos
Figure 1 – Flowchart of selection and screening process of articles



Fonte: Autores (2025).
Source: Authors (2025).

3. Resultados e Discussão

3.1 Tabelas

As descrições dos trabalhos selecionados para este estudo, com uma síntese dos principais resultados analisados, estão dispostos na Tabela 1.

Tabela 1 - Sumário dos artigos selecionados com uma breve definição dos principais resultados encontrados.

Table 1 - Contents of selected articles with a brief definition of the main results found.

Autor	Título do Artigo	Resultados Encontrados
Tao, et al, (2024)	Regulação epigenética na terapia do câncer: Dos mecanismos aos avanços clínicos	- Disfunções dos reguladores epigenéticos envolvidos na metilação do DNA, metilação da histona e acetilação da histona influenciam no desenvolvimento e progressão do tumor. - A combinação de fármacos epigenéticos com outras terapias, incluindo quimioterapia, radioterapia, terapia direcionada e imunoterapia, demonstram uma abordagem promissora para o tratamento do câncer.
Santana, et al, (2023)	A importância da epigenética no contexto das doenças humanas complexas: Revisão sistemática	Doenças humanas complexas são influenciadas pela interação entre fatores genéticos, ambientais, sociais e culturais. Uma compreensão profunda desses aspectos é, portanto, essencial para fornecer cuidados de saúde mais eficazes e qualitativos.
Xu, et al, (2023)	Reprogramação metabólica e modificações epigenéticas no câncer: dos impactos e mecanismos ao potencial de tratamento	Modificações epigenéticas podem regular a expressão de genes envolvidos na reprogramação metabólica, influenciando a progressão tumoral. A lactilação de histonas, por exemplo, podem ser influenciadas por metabólitos produzidos durante a reprogramação metabólica, estabelecendo um ciclo de retroalimentação que amplifica as alterações metabólicas e epigenéticas no câncer.
Farsetti, et al, (2023)	Como a epigenética impacta nas doenças humanas	O uso de fármacos moduladores epigenéticos tem capacidade de reverter padrões anormais de metilação ou modificações de histonas, abrindo novas perspectivas para o tratamento e prevenção de diversas enfermidades.
Senhorello, et al, (2023)	Modificações epigenéticas de histonas e sua relação com o câncer: uma visão da medicina comparativa	- A desacetilação das histonas está associada à progressão do tumor, com a superexpressão de enzimas histona desacetilases (HDACs). - O uso de inibidores de HDAC (iHDACs) mostrou-se eficaz em reverter as alterações epigenéticas das histonas, exibindo efeitos anticancerígenos promissores.

Santos, et al, (2023)	Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025	Foram estimados 704 mil casos novos de câncer para o triênio 2023-2025. O câncer de mama feminina e o de próstata foram os mais incidentes com 73 mil e 71 mil casos novos, respectivamente. Em seguida, o câncer de cólon e reto (45 mil), pulmão (32 mil), estômago (21 mil) e o câncer do colo do útero (17 mil).
Junior, et al, (2022)	A influência da epigenética na prevenção do câncer	Hábitos de vida saudáveis, como alimentação equilibrada, prática regular de exercícios físicos e redução da exposição a agentes carcinogênicos, podem modular padrões epigenéticos, reduzindo a probabilidade de alterações celulares malignas. Além disso, biomarcadores epigenéticos têm sido explorados para o diagnóstico precoce e o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.
Silva, et al, (2022)	Vantagens e desafios da terapia gênica no tratamento do câncer	As terapias epigenéticas têm a possibilidade de reverter alterações epigenéticas que contribuem para a progressão do câncer, restaurando a expressão normal de genes supressores de tumor através de uma abordagem personalizada e adaptando o tratamento ao perfil epigenético específico do tumor do paciente. Porém, é necessário uma compreensão aprofundada dos mecanismos epigenéticos para evitar efeitos colaterais em células saudáveis.
Dai, et al, (2021)	Modulação epigenética de imunidade antitumoral para imunoterapia aprimorada do câncer	Moduladores epigenéticos podem reprogramar transcricional e metabolicamente as populações de células imunes locais, inibindo células imunossupressoras (como MDSCs e Tregs) e ativando células T efetoras antitumorais, células apresentadoras de antígenos profissionais (APCs) e células tumorais que podem atuar como APCs.
Lu, et al, (2020)	Regulação epigenética no câncer humano: o potencial papel do epi-fármaco na terapia do câncer	Os epi-fármacos, como inibidores de DNA metiltransferases (DNMTs) e histona deacetilases (HDACs), demonstram potencial terapêutico ao reverter alterações epigenéticas associadas ao câncer. Contudo, desafios como a especificidade, os efeitos adversos e a resistência terapêutica ainda precisam ser superados para a consolidação desses fármacos na prática clínica.
Ilango, et al, (2020)	Alterações epigenéticas no câncer	Mudanças na estrutura da cromatina, tem influência na oncogênese. Essas modificações podem levar à ativação de genes promotores do câncer e à repressão de genes supressores tumorais, contribuindo para a proliferação celular descontrolada.

Samadder, et al, (2020)	Comparação entre testes genéticos universais e testes direcionados por diretrizes para pacientes com síndrome de câncer hereditário	• A testagem genética universal pode identificar mais variantes hereditárias clinicamente relevantes de câncer do que a abordagem baseada em diretrizes clínicas, influenciando em decisões terapêuticas mais eficazes.
Peralta-Arrieta, et al, (2019)	Epigenética em carcinomas pulmonares de células não pequenas	• Alterações em mecanismos regulatórios epigenéticos implicam em vários tipos de tumores, incluindo o câncer de pulmão e também estão associadas à resistência à quimioterapia, representando um desafio significativo no tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas. • Ao contrário das mutações genéticas, a desregulação epigenética é reversível e pode ser restaurada por diferentes abordagens farmacológicas, como agentes hipometilantes e inibidores de desacetilases de histonas (HDACs). Seis medicamentos aprovados pela FDA que visam o epigenoma foram identificados, incluindo azacitidina, decitabina, vorinostat, romidepsin, panobinostat e belinostat.
Kumar, et al, (2018)	Epigenética de bases de DNA modificadas: 5-metilcitosina e afins	• As modificações químicas das bases do DNA, como a 5-metilcitosina, possuem característica chave na regulação epigenética. A metilação e desmetilação do DNA regulam a ativação ou silenciamento de genes. • A modificação epigenética da adenina, parece servir como uma camada adicional de regulação epigenética, embora ainda pouco compreendida.
Yamashita, et al, (2018)	Alterações genéticas e epigenéticas em tecidos normais têm impactos diferenciados no risco de câncer entre os tecidos	• A metilação do gene TFAP2E, na mucosa esofágica, aumenta progressivamente conforme o risco de câncer. Na mucosa gástrica, três marcadores de metilação — miR-124a-3, EMX1 e NKX6.1 — apresentaram níveis de metilação que aumentaram conforme o risco de câncer.
Baylin, et al, (2016)	Determinantes epigenéticos do câncer	• Desde a década de 1990, um esforço de pesquisa crescente tem se centrado no reconhecimento de que as mudanças hereditárias, reguladas por alterações epigenéticas, também podem ser críticas para a evolução de todos os tipos de câncer humano.
Pogribny, et al, (2013)	Tóxicos ambientais, epigenética e câncer	• Esta revisão apresenta evidências atuais das alterações epigenéticas induzidas por vários agentes cancerígenos químicos, incluindo arsênico, 1,3-butadina e agentes farmacêuticos e biológicos, e destaca o potencial de alterações epigenéticas para servir como marcadores para exposição a carcinógenos e avaliação de risco de câncer.

Caruso, et al, (2012)	MicroRNAs em células-tronco do câncer colorretal: novos reguladores da capacidade de proliferação do câncer?	• Os miRNAs desempenham papéis cruciais na regulação das células-tronco tumorais no câncer (CRCSCs) influenciando processos como autorrenovação, diferenciação e resistência terapêutica.
Caffarelli, et al, (2011)	Regulação epigenética no desenvolvimento do câncer	• Alterações nos padrões de metilação do DNA podem levar ao silenciamento de genes supressores de tumor e à ativação de oncogenes, promovendo o desenvolvimento do câncer. • Mudanças pós-traducionais nas histonas afetam a estrutura da cromatina e a expressão gênica, desempenhando um papel significativo na tumorigênese. • Os MicroRNAs regulam a expressão gênica e, quando desregulados, podem contribuir para a carcinogênese.
Rodenhiser, et al, (2006)	Epigenética e doenças humanas: traduzindo a biologia básica em aplicações clínicas	• As alterações epigenéticas são fundamentais na regulação da expressão gênica, como a hipermetilação de genes envolvidos na supressão de tumores ou a desmetilação de oncogenes. Estes mecanismos podem estar envolvidos no desenvolvimento e na progressão do câncer e podem ser usados como biomarcadores para diagnóstico e prognóstico. Além disso, terapias epigenéticas, como inibidores de metilação do DNA e moduladores de histonas, tem o potencial para reverter alterações epigenéticas específicas e já estão sendo testadas em ensaios clínicos.
Balch, et al, (2005)	Novas Estratégias Anticâncer: Epigenética, Terapias e Biomarcadores	• O uso de inibidores de metiltransferases de DNA e de desacetilases de histonas demonstrou potencial para reverter o silenciamento de genes supressores de tumor, como aqueles envolvidos na resposta à quimioterapia. • Alterações epigenéticas específicas, frequentemente associadas a tipos distintos de câncer, podem servir como biomarcadores para diagnóstico precoce e monitoramento da progressão tumoral.

Fonte: Autores (2025).

Source: Authors (2025).

De acordo com Lu et al. (2020)¹¹, o câncer é consequência de mutações genéticas acumulativas em conjunto com alterações epigenéticas, bem como fatores ambientais. Ele é causado pela desregulação somaticamente hereditária de genes que controlam os processos de divisão, apoptose e movimento das células. Alguns elementos contribuem para a carcinogênese, dentre eles, destaca-se o oncogene, que colabora na proliferação desordenada de células cancerígenas e impede a morte celular. Outra situação que coopera com isto, é a inativação dos genes responsáveis pela supressão de tumores (TSGs), como afirmam Baylin e Jones (2016)⁹.

Conforme dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) que foram descritos nos estudos de Santos et al. (2023)⁶, a estimativa de casos oncológicos revela dados alarmantes sobre sua incidência no Brasil, com cerca de 704 mil novos casos anuais previstos para o triênio 2023-2025. Dentre os tipos

mais incidentes, destacam-se o câncer de pele não melanoma, com cerca de 31,3% dos casos, seguido pelo câncer de mama feminina (10,5%), próstata (10,2%), cólon e reto (6,5%), pulmão (4,6%) e estômago (3,1%).

Isto evidencia a importância de aprofundar os estudos sobre epigenética referente ao câncer, visto que esta área apresenta grande potencial no desenvolvimento de estratégias oncológicas personalizadas e menos invasivas que tratamentos tradicionais, como afirmam Silva e Silva (2022) ¹². Neste sentido, Caffarelli e Filetici (2011) ³ dizem que a epigenética atua através da regulação da expressão gênica através de mecanismos epigenéticos, dentre os quais se destacam: a metilação do DNA, alteração de histonas e modificações no RNA.

Estes elementos participam da expressão e/ou do silenciamento de características codificadas por genes, influenciando não somente o desenvolvimento de patologias, mas também a intervenção delas a partir de terapias especializadas. Por isso, Ilango et al. (2020) ¹⁶ aborda que a Epigenética tem papel significativo na prevenção, diagnóstico precoce e procedimentos clínicos personalizados voltados ao tratamento oncológico. Isso porque ela atua na regulação gênica reversível e reduzir a resistência aos tratamentos convencionais, abrindo novas perspectivas para inovações terapêuticas. Em contrapartida, Peralta-Arrieta et al. (2019) ¹⁹ argumenta que alterações epigenéticas também estão associadas à resistência à quimioterapia, representando um desafio significativo no tratamento de patologias como o câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP).

Um dos mecanismos epigenéticos mais estudados é a metilação do DNA, que consiste na adição de um grupo metil ($-CH_3$) à base citosina, formando a 5-metilcitosina (5mC), como detalha Kumar et al. (2018) ¹³. Esse processo é mediado pelas enzimas DNA metiltransferases (DNMTs) e normalmente ocorre em regiões do DNA conhecidas como ilhas CpG, que são trechos ricos em dinucleotídeos citosina-fosfato-guanina, pois estão frequentemente localizadas em regiões promotoras de genes. Quando metiladas, essas ilhas CpG podem silenciar genes, impedindo a ligação de enzimas responsáveis pela transcrição ou induzindo proteínas repressoras da cromatina.

Junior et al. (2022) ¹ ressalta que, no contexto oncológico, a metilação pode ter efeitos opostos: a hipermetilação de genes supressores tumorais pode inativá-los, favorecendo o desenvolvimento do câncer, enquanto a hipometilação global pode levar à instabilidade genômica, sendo outro fator associado à carcinogênese. Portanto, a metilação do DNA é um mecanismo chave tanto em condições estáveis na manutenção da saúde quanto em situações instáveis no surgimento de patologias como o câncer. Nas observações de Yamashita et al. (2018) ²⁰, a metilação do gene TFAP2E aumentou de forma progressiva com o risco de câncer na mucosa esofágica. E na mucosa gástrica, três marcadores de metilação, sendo eles miR-124a-3, EMX1 e NKX6.1, apresentaram níveis de metilação que aumentaram conforme o risco de câncer.

Outro mecanismo epigenético de destaque é a modificação em proteínas histonas. Neste cenário, Farsetti et al. (2023) ⁵ concorda que fatores como metilação, acetilação, fosforilação e ubiquitinação de histonas, influenciam diretamente a estrutura da cromatina e, consequentemente, a transcrição gênica no DNA. Senhorello e Costa (2023) ¹⁵ reiteram que a acetilação das histonas, promovida pelas enzimas histonas acetiltransferases (HATs), resulta em uma cromatina mais aberta, facilitando a transcrição gênica.

Por outro lado, a desacetilação, mediada pelas histonas desacetilases (HDACs), leva à compactação da cromatina e ao silenciamento gênico. Em relação ao desenvolvimento de câncer, Senhorello e Costa (2023) ¹⁵ também relatam sobre uma frequentemente superexpressão de HDACs, associada à hipoacetilação das histonas e ao silenciamento de genes supressores de tumor, favorecendo a progressão tumoral.

Por outra perspectiva, a pesquisa de Xu et al. (2023) ²¹ aborda sobre a importância dos RNAs não codificantes, especialmente os microRNAs (miRNAs), na interseção entre epigenética e reprogramação metabólica no câncer ao modular a expressão pós-transcricional dos genes. Isto porque os miRNAs são pequenas moléculas de RNA que se ligam a sequências complementares em RNAs mensageiros (mRNAs), levando à sua degradação ou à inibição da tradução. Nesse aspecto, a interação entre RNAs circulares (circRNAs) e miRNAs pode influenciar a expressão de genes relacionados à epigenética e ao metabolismo. Por exemplo, o gene circMAT2B é altamente expresso em carcinoma hepatocelular e promove a glicólise ao ativar o eixo circMAT2B/miR-338-3p/PKM2, contribuindo para a progressão do câncer sob condições hipóxicas. Outro exemplo ocorre com o gene circRPN2 -

que inibe a glicólise aeróbica - ele atua como esponja para o gene miR-183-5p, promovendo a expressão de FOXO1, o que suprime o metabolismo da glicose e a progressão tumoral.

Ainda sobre a atividade dos miRNAs, a pesquisa de Caruso et al. (2012) ²³ mostra que no câncer colorretal, especificamente nas células-tronco cancerosas (CSCs), os miRNAs assumem um papel central na manutenção das características de célula-tronco, como autorrenovação, diferenciação e resistência terapêutica. Isso porque certos miRNAs funcionam como reguladores-chave na preservação do estado indiferenciado das CSCs, podendo agir como oncogenes ou supressores tumorais. Alterações nos perfis de expressão de miRNAs em CSCs podem contribuir para desregulações epigenéticas que favorecem a progressão tumoral, metástase e evasão do sistema imune.

Diante destes mecanismos epigenéticos e de suas atuações no desenvolvimento de câncer e na sua capacidade de prevenção, é possível observar que a literatura referente a este assunto aponta alguns elementos essenciais a serem melhor explorados como potenciais terapêuticos, como citam Rodenhiser e Mann (2006) ⁴. Dentre estes elementos, destaca-se biomarcadores, medicamentos epigenéticos e fatores ambientais. Estes componentes combinados com terapias tradicionais são de fundamental importância no diagnóstico precoce, na prevenção e no tratamento adequado em pacientes afetados.

Os biomarcadores são usados como indicadores biológicos que medem a atividade metabólica dos genes. A metilação anormal de genes supressores de tumor, por exemplo, pode ser detectada em tecidos tumorais, fluidos corporais e até em biópsias líquidas. Balch et al. (2005) ¹⁸ descreve que a metilação do promotor de genes como p16, MGMT e RASSF1A é frequentemente usada como marcador diagnóstico para diferentes tipos de câncer. O padrão de metilação do DNA pode fornecer informações prognósticas importantes, ajudando a prever a progressão da doença, resposta ao tratamento e tempo de sobrevida.

Em relação ao tratamento, Tao et al. (2024) ¹⁷ enfatiza que existem muitos medicamentos epigenéticos em diferentes fases de testes clínicos e que há uma tendência crescente em combiná-los com quimioterapia, terapia-alvo ou imunoterapia. Dentre os fármacos mencionados, estão os inibidores de DNMTs (DNA Methyltransferases), tais como Azacitidina e Decitabina, que são aprovados para tratamento de síndromes mielodisplásicas e leucemia mieloide aguda através da hipometilação do DNA, reativando genes silenciados. Também são mencionados os inibidores de HDACs (Histone Deacetylases), como Vorinostat, Romidepsina, Belinostat e Panobinostat, que são aprovados para diferentes tipos de linfomas, pois aumentam a acetilação das histonas, promovendo expressão gênica antitumoral. Novos alvos epigenéticos em desenvolvimento também são citados, como inibidores de BET, que bloqueiam proteínas leitoras de acetilação, como BRD4, afetando a transcrição de oncogenes como MYC.

O estudo de Dai et al. (2021) ²² também aborda sobre imunoterapia do câncer e destaca como as alterações epigenéticas impactam a imunogenicidade tumoral, a expressão de antígenos, apresentação de antígenos e infiltração de células imunes no microambiente tumoral. Outra situação discutida nesta pesquisa é que há evidência de que inibidores epigenéticos aumentam a eficácia de inibidores de PD-1/PD-L1 e CTLA-4 ao reverter a resistência tumoral. A combinação está sendo avaliada em ensaios clínicos com resultados promissores.

Por outro lado, Santana et al. (2023) ² descreve que a epigenética também pode ser influenciada por fatores ambientais tanto no desenvolvimento de patologias quanto na prevenção delas. O estudo sugere que a exposição a determinados ambientes durante o desenvolvimento fetal ou ao longo da vida pode levar a alterações epigenéticas, aumentando o risco de câncer e outras doenças crônicas. Alguns fatores mencionados são referentes a: dieta e nutrição, que podem predispor a alterações epigenéticas associadas ao câncer; exposição a agentes químicos e poluentes ambientais, visto que metais pesados, pesticidas e fumaça de cigarro podem provocar alterações epigenéticas prejudiciais; estresse e estilo de vida, no qual fatores psicossociais e níveis de estresse podem interferir nos mecanismos epigenéticos, impactando negativamente a saúde. Em compensação, o exercício regular é citado como um fator protetor que pode modular positivamente os mecanismos epigenéticos, contribuindo para a prevenção de doenças.

Ainda nessa perspectiva, a revisão de Pogribny e Rusyn (2013) ¹⁴ apresenta evidências atuais das alterações epigenéticas induzidas por agentes cancerígenos químicos, incluindo arsênico e agentes farmacêuticos e biológicos. A exposição pode ocorrer em períodos sensíveis como a infância ou até mesmo no útero, com efeitos de longo prazo. Também ressalta que alterações epigenéticas induzidas

por toxicantes podem ser herdadas por gerações subsequentes, aumentando o risco de câncer mesmo em indivíduos não diretamente expostos. O estudo sugere que intervenções preventivas e políticas públicas devem considerar os efeitos epigenéticos dos poluentes ambientais.

Outra situação envolvendo o impacto ambiental é a nutrição durante a gestação que afeta o epigenoma do feto, podendo ter efeitos duradouros na saúde ao longo da vida. Sobre isso, Samadder et al. (2020) ⁷ defende uma abordagem baseada em diretrizes clínicas em pacientes com síndromes hereditárias de câncer, potencialmente influenciando decisões terapêuticas e destacando a necessidade de aumentar a participação de familiares em testes genéticos.

4. Conclusão

As pesquisas sobre epigenética relacionada ao câncer têm avançado significativamente nas últimas décadas, revelando que alterações nos mecanismos epigenéticos, como metilação do DNA, alteração nas histonas e modificações no RNA têm significativo efeito na iniciação e progressão tumoral. Esses achados ampliaram a compreensão da carcinogênese para além do genoma, destacando como fatores ambientais e estilos de vida também podem influenciar na predisposição a câncer.

Além disso, é preciso pontuar que, embora esse campo apresente um potencial favorável no tratamento do câncer, é fundamental superar os desafios técnicos e científicos na aplicação dessas descobertas de maneira clínica e segura.

Deste modo, as terapias epigenéticas têm se mostrado promissoras não apenas no tratamento, mas também no diagnóstico precoce e na prevenção do câncer. Biomarcadores que detectam a atividade de oncogenes e medicamentos que modulam a epigenética, como inibidores de metiltransferases e desacetilases, têm sido utilizados com resultados positivos em alguns tipos de câncer, promovendo uma reativação de genes supressores tumorais e uma resposta mais assertiva ao tratamento.

Além de sua eficácia terapêutica, essas abordagens tendem a ser menos invasivas e oferecem melhor qualidade de vida aos pacientes. Portanto, o investimento em estudos mais aprofundados sobre epigenética relacionada à área oncológica é essencial para fomentar o desenvolvimento de terapias mais eficazes, seguras e personalizadas aos pacientes. Isso demonstra que a epigenética tem grande impacto no combate ao câncer.

5. Referências

1. Junior FW, Gonçalves MR, Mandelli BF, et al. A influência da epigenética na prevenção do câncer. *Research, Society and Development*. 2022;11(15):2. Português. <https://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i15.37346>.
2. Santana NA, Vilela MM, Landim GM, et al. A importância da epigenética no contexto das doenças humanas complexas: Revisão sistemática. *Revista Foco*. 2023;16(11):5. Português. <https://doi.org/10.54751/revistafoco.v16n11-098>.
3. Caffarelli E, Filetici P. Epigenetic regulation in cancer development. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2011;16(7):2683-2688. <https://doi.org/10.2741/3880>.
4. Rodenhiser D, Mann M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *Canadian Medical Association Journal*. 2006;174(3):341. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050774>.
5. Farsetti A, Illi B, Gaetano C. How epigenetics impacts on human diseases. *European Journal of Internal Medicine*. 2023;114(1):15-17. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.05.036>.

6. Santos MO, Lima FC, Martins LF, et al. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2023;69(1):1. Português. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700>.
7. Samadder NJ, Johnson DR, Boardman L, et al. Comparison of Universal Genetic Testing vs Guideline-Directed Targeted Testing for Patients With Hereditary Cancer Syndrome. *Jama Oncology*. 2020;7(2):230. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.6252>.
8. Ministério da Saúde. Dia Nacional de Combate ao Câncer. Biblioteca Virtual em Saúde; 2023. <https://bvsmis.saude.gov.br/27-11-dia-nacional-de-combate-ao-cancer-3/>. Acessado em 26/05/2025.
9. Baylin SB, Jones PA. Epigenetic Determinants of Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2016;1(1):3-7. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019505>.
10. Instituto Nacional do Câncer (INCA). O que é câncer? Ministério da Saúde; 2022. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>. Acessado em 26/05/2025.
11. Lu Y, Chan YT, Tan HY, et al. Epigenetic regulation in human cancer: the potential role of epi-drug in cancer therapy. *Molecular Cancer*. 2020;1(1):1-6. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01197-3>.
12. Silva GA, Silva LG. Vantagens e desafios da terapia gênica no tratamento do câncer. *Brazilian Journal of Health Review*. 2022;5(3):10982-10985. Português. <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n3-251>.
13. Kumar S, Chinnusamy V, Mohapatra T. Epigenetics of Modified DNA Bases: 5-Methylcytosine and Beyond. *Frontier in Genetics*. 2018;9(1):1-3. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00640>.
14. Pogribny IP, Rusyn I. Environmental toxicants, epigenetics, and cancer. *National Institutes of Health*. 2013;754(1):1-10. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9967-2_11.
15. Senhorello IL, Costa MT. Histone epigenetic modifications and their relationship with cancer: a comparative medicine view. *Clinic and Surgery: Ciência Rural*. 2023;53(11):1-5. <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20220510>.
16. Ilango S, Paital B, Jayachandran P, et al. Epigenetic alterations in cancer. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2020;25(6):1058-1078. <https://doi.org/10.2741/4847>.
17. Tao L, Zhou Y, Luo Y, et al. Epigenetic regulation in cancer therapy: From mechanisms to clinical advances. *Medcomm - Oncology*. 2024;3(59):1-4. <https://doi.org/10.1002/mog2.59>.
18. Balch C, Montgomery J, Paik H, et al. New Anti-Cancer Strategies: Epigenetic, Therapies and Biomarkers. *Frontiers in Bioscience*. 2005;10(1-3):1897-1931. <https://doi.org/10.2741/1668>.
19. Peralta-Arrieta I, Armas-López L, Zúñiga J, et al. Epigenetics in non-small cell lung carcinomas. *Salud Publica Mex*. 2019;61(1):318-328. <https://doi.org/10.21149/10089>.

20. Yamashita S, Kishino T, Takahashi T, et al. Genetic and epigenetic alterations in normal tissues have differential impacts on cancer risk among tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(6):1328-1333. <https://doi.org/10.1073/pnas.171734011>.
21. Xu X, Peng Q, Jiang X, et al. Metabolic Reprogramming and epigenetic modifications in cancer: from the impacts and mechanisms to the treatment potential. *Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology*. 2023;55(1):1357-1370. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01020-1>.
22. Dai E, Zhu Z, Wahed S, et al. Epigenetic modulation of antitumor immunity for improved cancer immunotherapy. *Molecular Cancer*. 2021;20(1):171. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01464-x>.
23. Caruso S, Bazan V, Rolfo C, et al. MicroRNAs in colorectal cancer stem cells: new regulators of cancer stemness? *Oncogenesis*. 2012;1(1):32. <https://doi.org/10.1038/oncsis.2012.33>.