



FATORES EPIGENÉTICOS ASSOCIADOS AO CÂNCER

RAÍSSA SANTANA SILVA; GABRIELA NOBRE DE OLIVEIRA; ALINE MEIRA BONFIM
MANTELLATTO

RESUMO

O organismo é composto por células diplóides que se reproduzem através da mitose, seguindo um ciclo natural de multiplicação, crescimento, diferenciação e apoptose. No entanto, mutações genéticas podem ocorrer, levando à malignização das células e ao desenvolvimento de câncer. A carcinogênese ocorre ao longo do tempo, com exposição a agentes carcinogênicos, e envolve estágios de iniciação, promoção e progressão. A epigenética mostra que influências ambientais como envelhecimento, estilo de vida e exposição a agentes tóxicos afetam a expressão dos genes e, consequentemente, podem explicar o surgimento de câncer, um problema global de saúde pública. Diante disso, este trabalho teve como objetivo elucidar as causas do câncer, as alterações genéticas e as opções de tratamento personalizado disponíveis na literatura. Realizou-se uma fundamentação teórica à luz de artigos científicos e de revisão bibliográfica em revistas indexadas no Google Acadêmico, Scielo, Pubmed e Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde totalizando 10 bibliografias, com um recorte periódico de 2011 a 2024, os quais evidenciam assuntos relacionados ao tema. Os resultados demonstram que o câncer resulta da interação complexa entre fatores genéticos e ambientais, com a epigenética desempenhando um papel crucial. Estudos recentes destacam a influência dos fatores ambientais e do estresse oxidativo, desequilibrando a produção de espécies reativas de oxigênio e contribuindo para o desenvolvimento de doenças, como o câncer. Antioxidantes, tanto endógenos quanto exógenos, podem reduzir os efeitos do estresse oxidativo. Além disso, a qualidade dos hábitos de vida pode influenciar os processos epigenéticos, oferecendo possibilidades terapêuticas reversíveis e abrindo caminho para novas formas de tratamento e prevenção do câncer. Compreender os eventos moleculares subjacentes à carcinogênese é essencial para identificar novos alvos terapêuticos e estratégias de prevenção. O controle do estresse oxidativo, hábitos de vida saudáveis e o uso de antioxidantes podem reduzir o risco de câncer.

Palavras-chave: Metilação; Acetilação; EROs; Antioxidante; Oncogênese

1 INTRODUÇÃO

O organismo humano é formado por células diplóides (2n) capazes de se multiplicar por meio da mitose, com exceção das células gaméticas as quais realizam, adicionalmente, a meiose. Esse processo é natural, contínuo e obedece a ordem de multiplicação, crescimento, diferenciação e apoptose. Contudo, uma mutação genética é capaz de ocorrer em células saudáveis, as quais começam a receber instruções equivocadas alterando as suas funções. Essa modificação pode acontecer em genes inativos denominados proto-oncogenes, de modo que no momento em que

são ativados se tornam oncogenes, por fim há uma malignização das células padrões resultando em células cancerosas (INCA, 2011).

A carcinogênese ou oncogênese, geralmente, desenvolve-se lentamente de modo que a proliferação de uma célula maligna transcorra por anos até se tornar um tumor manifesto. Por via de regra, esse processo é conduzido mediante a exposição a agentes carcinogênicos em uma certa frequência ao longo de um intervalo de tempo, considerando as particularidades de cada organismo. Entretanto, o agente cancerígeno isolado não é satisfatório para desenvolver tumores, o que remete aos conceitos de causa necessária (agente específico) e causa suficiente (agente específico e causas capazes de provocar doença) (INCA, 2011).

A oncogênese apresenta efeitos cumulativos a depender do agente carcinogênico, os quais são responsáveis pelas três fases: (I) estágio de iniciação - agentes cancerígenos alteram os genes, (II) estágio de promoção - os agentes oncopromotores operam a célula anormal e (III) estágio de progressão - reprodução celular desproporcional e inconversível (INCA, 2011).

Desta forma, o envelhecimento da população, modificações no estilo de vida, ambientais e estruturais, as quais interferem diretamente na alimentação, locomoção, lazer e exposição a agentes tóxicos presentes no ambiente contribuem para o aumento das taxas de incidência e mortalidade por câncer. Atualmente, o câncer se tornou um problema mundial de saúde pública, sendo um dos principais obstáculos para o crescimento da expectativa de vida devido às taxas de mortalidade com registros de óbitos prematuros (antes dos 70 anos) (SANTOS et al, 2023).

Segundo os registros de incidência e mortalidade de câncer, em ambos os sexos e por continente em 2022 disponíveis no *Global Cancer Observatory* (Globocan) produzido por *International Agency for Research on Cancer* (IARC), no mundo estão registrados em números absolutos cerca de 20 milhões de casos novos e 9,74 milhões de óbitos, sendo que os maiores níveis estão concentrados na Ásia (I: 9,82 milhões - M: 5,46 milhões) enquanto os menores números estão localizados na Oceania (I: 268 mil - M: 73,2 mil). Além disso, cerca de 1,16 milhões de novos casos e 747 mil óbitos foram registrados somente na América do Sul, de modo que o Brasil lidera o *ranking* com seus 627 mil casos de incidência e 279 mil casos de mortalidade (IARC, 2022).

Estudos recentes mostram a íntima ligação que existe entre doenças e o fator epigenético, princípios esses que induzem a modificação da expressão gênica sem que altere o genoma, marcados por eventos químicos associados diretamente a hábitos de vida. A epigenética desempenha o seu papel, para que os genes sejam capazes de ser expressos, por intervenção dos sinais intracelulares, intercelulares e extracelulares, atribuindo maior acessibilidade para a ação dos fatores de transcrição responsáveis pela ativação dos genes (FANTAPPIÉ, 2013; RIVAS; TEIXEIRA; KREPISCHI, 2019; SANTANA et al, 2023).

Vale ressaltar, que o epigenoma é o conjunto de marcas epigenéticas existentes na célula. Esses sinais são mutações bioquímicas nos nucleotídeos ou em outros constituintes presentes na cromatina. As diferentes formas de acesso ao genoma é um fator crucial na tradução e transcrição de informações que estão contidas no código genético, de modo que são determinadas por fatores químicos, levando a expressão ou silenciamento do gene. As transformações nas histonas também são predominantes em câncer, como eliminação ou alteração dos marcadores de repressão e ativação gênica. Essas alterações influenciam na acessibilidade da cromatina, de forma a permear ou bloquear o acesso a genes que serão expressos (RIVAS; TEIXEIRA; KREPISCHI, 2019).

Devido à importância e relevância do tema, o objetivo do trabalho foi elucidar por meio de embasamento científico a causa do câncer associados a fatores ambientais, explicar as alterações químicas intrínsecas às expressões gênicas e exemplificar alternativas para um tratamento

personalizado disponíveis na literatura.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A presente pesquisa refere-se a uma revisão literária integrativa, com abordagem exploratória e qualitativa. Foram estipulados para esta revisão bibliográfica critérios de inclusão: artigos indexados na base de dados do Google Acadêmico, Scielo, LILACS, Pubmed e Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde, abrangendo termos como “Epigenética”, “Carcinogênese”, “Doenças Humanas”, e “Câncer”, no idioma português e inglês. Os critérios de exclusão foram: artigos que não condiz com o tema proposto, artigos incompletos ou privados. Os termos foram submetidos e validados pelo Decs (Descritores em Ciências da Saúde) totalizando 10 bibliografias selecionadas pelas autoras, com um recorte no período de 2011 à 2023, os quais evidenciam e retratam os fatores epigenéticos associados ao câncer, para proporcionar conhecimentos com base científica que ampare não somente a população como também profissionais e estudantes da área da saúde.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 REVISÃO DE LITERATURA

Os referenciais desta discussão foram fundamentados por 7 (sete) artigos científicos selecionados pelos critérios de inclusão e exclusão supracitados. Destes, 1 (um) foi encontrado na base de dados LILACS, 1 (um) na PubMed, 2 (dois) no Scielo e 3 (três) no Google Acadêmico. O quadro 1 expõe as especificações de cada um dos artigos.

Quadro 1. Artigos selecionados sobre fatores epigenéticos associados ao câncer.

Procedência	Autores	Título do Artigo	Periódico (vol, nº, pág, ano)	Considerações/Temática
Google Acadêmico	FANTAPPI E, M	Epigenética e Memória Celular	Revista Carbono, 3. ed., 2013	Define o conceito de epigenética e descreve processos mutagênicos que ocorrem no DNA e nas histonas, afetando a expressão gênica.
PubMed	REUTER, S. et al.	<i>Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked?</i>	<i>Free Radic Biol Med</i> , v. 49(11), p. 1603-1616, 2011.	Descreve a interferência do estresse oxidativo nos processos inflamatórios desencadeando o tumor.
Google Acadêmico	RIVAS, M. P.; TEIXEIRA, A. C. B.; KREPISCHIL, A. C.	Epigenética: conceito, mecanismos e impacto em doenças humanas.	Genética na Escola, v. 14(1), ep.14-25, abr. 2019.	Descreve os padrões de normalidade da genética humana, os mecanismos e alterações epigenéticos mais estudados.
Google Acadêmico	SANTANA, N. A. A. et al.	A Importância da Epigenética no Contexto das Doenças Humanas	Revista Foco, v. 16(11), p. e3611, 2023.	Descreve as alterações epigenéticas associadas aos fatores ambientais que podem contribuir no desenvolvimento de doenças complexas.

		Complexas: Revisão Sistemática.		
Scielo	SILVA, C. T.; JASIULIONIS, M. G.	Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer.	Cienc. Cult., v. 66(1), p. 38-42, 2014.	Discutiu o papel do estresse oxidativo na carcinogênese, incluindo o impacto das EROs nas vias de sinalização celular e na regulação epigenética.
Scielo	SILVA, G.; DUARTE, L. F. D.	Epigênese e epigenética: muitas vidas do vitalismo ocidental.	Horizontes antropológicos, v. 22, p. 425-453, 2016.	Expõe o histórico da epigenética e teorias que rodeiam a área.
LILACS	VASCONCELOS, T. B. et al.	Radicais Livres e Antioxidantes: Proteção ou Perigo?.	<i>Journal of Health Sciences</i> , v. 16(3), p. 213-219, 2015.	Descreve os tipos de radicais livres e de antioxidantes, como são formados, e a importância sobre o equilíbrio que existe entre antioxidantes e radical livres, na prevenção do estresse oxidativo.

32 MECANISMOS EPIGENÉTICOS

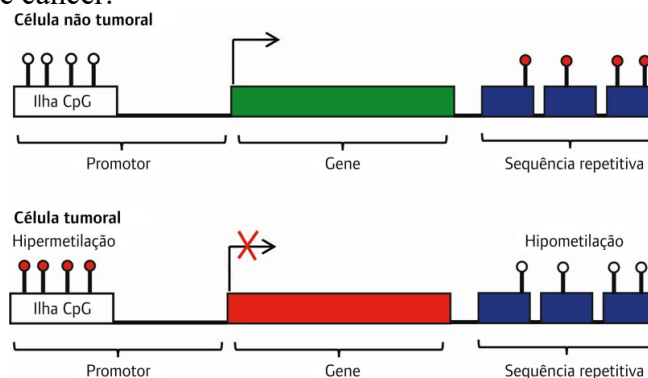
Etimologicamente, o termo “epigenética” é originário do grego, no qual “epi” significa “a seguir, acima, perto”, e investiga as transformações funcionais dos genes, sem modificar as sequências de bases nitrogenadas da molécula de ácido desoxirribonucleico (DNA). Os mecanismos epigenéticos podem envolver o acréscimo do grupo metila (-CH₃) à base nitrogenada citosina, processo que é denominado como metilação. Enquanto nas histonas, pode ocorrer a acetilação (-COCH₃) nos aminoácidos arginina e/ou lisina, como também pode suceder a metilação. A metilação das regiões promotoras, áreas que habitualmente controlam a expressão gênica, está associado com a repressão gênica, de modo que genes metilados não codificam proteínas. Enquanto a acetilação das histonas está correlacionada com a ativação gênica (FANTAPPIÉ, 2013; SILVA; DUARTE, 2016).

Além da metilação do DNA, os mecanismos epigenéticos, incluem a transmutação das histonas e a regulação de microRNAs, sendo que fatores ambientais, incluindo dieta, estilo de vida, exposição a substâncias químicas e estresse influenciam em suas ações. As marcas epigenéticas incorporam-se na memória celular a fim de preservar a expressão gênica padronizada em células especializadas, conservando a identidade da linhagem celular após consecutivas divisões mitóticas. Deste modo, qualquer alteração nesse padrão pode condicionar uma anormalidade no funcionamento celular, e consequentemente o surgimento de inúmeras doenças, especialmente o câncer. Presentemente, a interação entre processos genéticos e mutações epigenéticas é julgada a chave para o desenvolvimento de neoplasias e tumores, sucedendo em expressão anormal de genes essenciais para proliferação celular (proto-oncogenes) e controle do ciclo celular (supressores tumorais) (RIVAS; TEIXEIRA; KREPISCHI, 2019; SANTANA et al, 2023).

Não obstante, há uma quimio-sinalização em células não tumorais e em células tumorais

nos genes supressores de tumor. Visto que, a célula não tumoral na região promotora em ilha CpG expressa hipometilação, permitindo a expressão do gene, resultando em sequências repetitivas de DNA com hipermetilação. Por outro lado, na célula tumoral, ocorre uma hipermetilação na região promotora em ilha CpG, a qual resulta em omissão gênica, de maneira que a sequência repetitiva de DNA em células tumorais cumpre-se uma hipometilação, ou seja, há uma reversão no silenciamento de genes provocando um descontrole na transcrição de genes (figura 1). De forma geral, a falha na sinalização química, nesse caso, procede na desregulação funcional da célula, fazendo-a receber sinais equivocados em seu funcionamento (RIVAS; TEIXEIRA; KREPISCHI, 2019).

Figura 1: Epigenética e câncer.

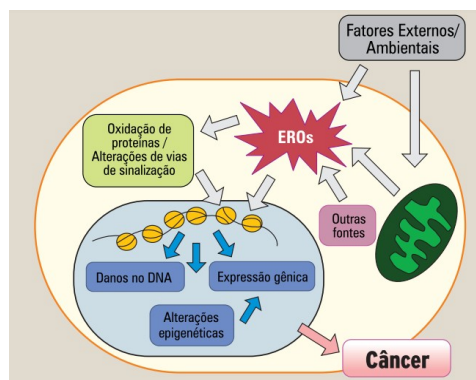


Fonte: RIVAS; TEIXEIRA; KREPISCHI, 2019.

3.2 ESTRESSE OXIDATIVO E ANTIOXIDANTES

Além dos fatores ambientais atribuírem uma forte influência sobre desempenho celular, também existe o estresse oxidativo proveniente do desbalanço entre a produção e eliminação de espécies reativas a oxigênio (EROs), que por sua vez, pode gerar subprodutos tóxicos potencialmente danosos ao DNA, RNA, proteínas e lipídeos (figura 2). O oxigênio, por exemplo, no decurso da transportação de elétrons para a mitocôndria pode ser reduzido parcialmente originando EROs, tais como ânion superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical 2,2 hidroxila ($OH^\cdot$). Esse desequilíbrio é influenciado por alimentação inadequada, falta de atividade física regular, poluição do ar e inalação de substâncias tóxicas, obesidade e estresse psicológico (SILVA; JASIULIONES, 2014).

Figura 2: Participação das EROs no desenvolvimento do câncer.



Fonte: SILVA; JASIULIONIS, 2014.

O desequilíbrio existente na geração de EROs sucede em estresse oxidativo nas atividades celulares, e são fatores que induzem o surgimento de doenças, como o câncer. A apoptose (morte celular programada), que desempenha a manutenção do tempo de vida de células normais, pode ser instigada por danificações ao DNA produzidas por EROs. Inúmeros tumores humanos, incluindo melanoma, leucemias, carcinomas gástrico, prostático, mamário e de cólon, apresentam níveis elevados de EROs. Isto é, o estresse oxidativo interfere diretamente na performance padrão da célula, especialmente, na sinalização durante o ciclo celular em período elevada atividade metabólica da célula (VALKO, et al 2007 apud SILVA; JASIULIONES, 2014; REUTER et al, 2011).

As espécies reativas de oxigênio são reguladoras de múltiplas vias de transdução de sinais, podendo colaborar em inúmeras etapas da transformação e progressão tumoral, como a autossuficiência em sinais de crescimento, insensibilidade a sinais antiproliferativos, evasão da apoptose, potencial replicativo ilimitado, angiogênese sustentada, invasão e metástase, metabolismo e inflamação (HANAHAHAN.; WEINBERG, 2011 apud SILVA; JASIULIONES, 2014).

Em contrapartida, os antioxidantes são agentes capazes de atuar na redução dos efeitos do estresse oxidativo e da falta de oxigênio, atuando na remoção de danos da molécula de DNA e reconstituindo membranas danificadas. Ou seja, limitam e impedem a indução dos danos causados pelos radicais livres (VASCONCELOS, et al 2015).

Os antioxidantes são classificados em duas categorias, os enzimáticos, os quais são produzidos pelo próprio organismo e os não enzimáticos que são adquiridos por fonte de alimentos. Tais antioxidantes atuam tanto de modo preventivo, eliminando os radicais livres, inibindo lesões, quanto como ação desintoxicante e no reparo de danos causados por esses agentes. De modo que, as enzimas endógenas são representadas pelos superóxido-dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase; enquanto as enzimas exógenas são caracterizadas pelas vitaminas, glutathione e flavonoides (VASCONCELOS, et al 2015).

Vale ressaltar que alimentos com uma boa fonte de micronutrientes são essenciais para o controle do estresse oxidativo, visto que a ingestão de frutas e vegetais são primordiais para esse controle, sobretudo alimentos fontes de vitamina C como acerola, laranja, tangerina, manga, goiaba, brócolis, dentre outros (SILVA; JASIULIONES, 2014).

À medida que estudos vêm comprovando que o epigenoma sofre alterações por influência externa, torna-se indispensável ter e manter uma boa qualidade dos hábitos de vida. Uma vez que processos epigenéticos têm como característica a reversibilidade, ao contrário do que acontece em alterações genéticas, isso abre inúmeras possibilidades em processos terapêuticos. Essa reversibilidade é primordial para diversos estudos em busca de prevenção às doenças, incluindo câncer, bem como alternativas terapêuticas (YANG et al, 2010 apud SILVA; JASIULIONES, 2014).

É evidente que a associação de fatores intrínsecos e extrínsecos que derivam ao câncer, apresenta uma forte influência dos hábitos de vida do indivíduo. Os mecanismos epigenéticos subjacentes a doenças e que podem vir a surgir o câncer, na perspectiva de conhecimento atual, é possível buscar novas formas de tratamento e terapias (SANTANA et al, 2023).

4 CONCLUSÃO

Em suma, o câncer é resultado de uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais, com os mecanismos epigenéticos desempenhando um papel fundamental nesse

processo. A compreensão dos eventos moleculares subjacentes à carcinogênese permite a identificação de novos alvos terapêuticos e estratégias de prevenção. O controle do estresse oxidativo, a adoção de hábitos de vida saudáveis e a utilização de antioxidantes podem contribuir significativamente para a redução do risco de desenvolvimento de câncer. Portanto, investir em pesquisas que explorem essas conexões é crucial para avançar no tratamento e na prevenção dessa doença devastadora.

REFERÊNCIAS

FANTAPPIE, M. Epigenética e Memória Celular. **Revista Carbono**, [S. l.], 3. ed., 2013.

IARC. *International Agency for Research on Cancer. Cancer Today: Incidence and Mortality*. Tradução nossa. *Treemap*. 2022.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **ABC do Câncer**: Abordagens Básicas para o Controle do Câncer. Ministério da Saúde: Rio de Janeiro, 2011.

REUTER, S. et al. "Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked?". **Free Radic Biol Med**, [S. l.], v. 49, n. 11, p. 1603-1616, 2011.

RIVAS, M. P.; TEIXEIRA, A. C. B.; KREPISCHI, A. C. V. Epigenética: conceito, mecanismos e impacto em doenças humanas. **Genética na Escola**, [S. l.], v. 14, Nº 1, p.14-25, abr. 2019.

SANTANA, N. A. DE A. et al. A Importância da Epigenética no Contexto das Doenças Humanas Complexas: Revisão Sistemática. **Revista Foco**, [S. l.], v. 16, n. 11, p. e3611, 2023.

SANTOS, M. et al. Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S. l.], v. 69, n. 1, p. 1-12, jan. 2023.

SILVA, C. T.; JASIULIONIS, M. G. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. **Cienc. Cult.**, São Paulo , v. 66, n. 1, p. 38-42, 2014.

SILVA, G.; DUARTE, L. F. D. Epigênese e epigenética: as muitas vidas do vitalismo ocidental. **Horizontes antropológicos**, [S. l.], v. 22, p. 425-453, 2016.

VASCONCELOS, T. B. et al. Radicais Livres e Antioxidantes: Proteção ou Perigo?. **Journal of Health Sciences**, [S. l.], v. 16, n. 3, p. 213-219, 2015.