

A influência da epigenética na prevenção do câncer

The influence of epigenetics in cancer prevention

La influencia de la epigenética en la prevención del cáncer

Recebido: 02/11/2022 | Revisado: 15/11/2022 | Aceitado: 16/11/2022 | Publicado: 22/11/2022

Francisco Wilson De Lemos Dantas Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7154-6364>
Centro Universitário Santa Maria, Brasil
E-mail: fwiljunior@gmail.com

Mylena Ramos Gonçalves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4640-2166>
Centro Universitário Santa Maria, Brasil
E-mail: milenarg@hotmail.com

Bárbara Furtado Mandelli

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2657-9594>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: babifmandelli@gmail.com

Cecília Pereira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6217-0406>
Centro Universitário Santa Maria, Brasil
E-mail: cciliapereira123@gmail.com

Rafaela Andrade Lacerda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4645-7877>
Centro Universitário Santa Maria, Brasil
E-mail: rafaela.andrade09@gmail.com

Geovana Ribeiro Beserra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1179-8332>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: geovannaribeirobeserrag@gmail.com

Andressa de Sousa Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9888-3136>
Centro Universitário Santa Maria, Brasil
E-mail: enf.andressaalmeida@gmail.com

Paulo Clecimar de Alexandria Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3832-8645>
Centro Universitário Santa Maria, Brasil
E-mail: jraticadoevarejobsfpb@hotmail.com

André Oliveira Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6325-6650>
Universidade Federal do Cariri, Brasil
E-mail: andrehosantos@gmail.com

Vanessa Erika Abrantes Coutinho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5473-972X>
Centro Universitário Santa Maria, Brasil
E-mail: vanessaerika.bio@gmail.com

Resumo

A epigenética refere-se aos mecanismos baseados na cromatina que são importantes na regulação da expressão gênica e que não envolvem alterações na sequência de DNA. Este estudo tem por objetivo a análise da influência da epigenética na prevenção de diversos cânceres. O trabalho foi feito a partir de buscas em bases de dados científicas como LILACS, SciELO e PUBMED nos últimos 5 anos, com filtragem em trabalhos completos em idioma português e inglês e teve por resultados uma análise de cânceres como o de pulmão, colorretal, mama, bexiga, esôfago e próstata. Concluindo-se que os padrões de metilação do DNA são apagados no estágio embrionário inicial e restabelecidos em cada indivíduo no momento da implantação e um maior estudo na área da epigenética será possível silenciar diversos genes que irão prevenir o desenvolvimento do câncer em diversas situações.

Palavras-chave: Epigenômica; Neoplasias; Repressão epigenética.

Abstract

Epigenetics refers to chromatin-based mechanisms important in the regulation of gene expression that do not involve changes in the DNA sequence. This study aims to analyze the influence of epigenetics in the prevention of various cancers. This work is based on searches in scientific databases such as LILACS, SciELO and PUBMED in the last 5 years, with filtering in complete works in Portuguese and English. The results showed an analysis of cancers such as

lung, colorectal, breast, bladder, esophagus and prostate. In conclusion, that DNA methylation patterns are erased in the early embryonic stage and reestablished in each individual at the time of implantation, with an greater study in the area of epigenetics, will make it possible to silence several genes that will prevent the development of cancer in different situations.

Keywords: Epigenomics; Neoplasms; Epigenetic repression.

Resumen

La epigenética se refiere a los mecanismos basados en la cromatina importantes en la regulación de la expresión génica que no implican cambios en la secuencia del ADN. Este estudio tiene como objetivo analizar la influencia de la epigenética en la prevención de varios tipos de cáncer. Trabajo basado en búsquedas en bases de datos científicas como LILACS, SciELO y PUBMED en los últimos 5 años, con filtrado en trabajos completos en portugués e inglés. Y los resultados fueron un análisis de cánceres como el de pulmón, colorrectal, mama, vejiga, esófago y próstata. En conclusión, que los patrones de metilación del ADN se borran en la etapa embrionaria temprana y se restablecen en cada individuo en el momento de la implantación y un mayor estudio en el área de la epigenética permitirá silenciar varios genes que evitarán el desarrollo del cáncer. en diferentes situaciones.

Palabras clave: Epigenómica; Neoplasias; Represión epigenética.

1. Introdução

O câncer refere-se a um grupo complexo de doenças caracterizadas por mecanismos de destruição e reparo celular que podem ter múltiplas origens, incluindo alterações genéticas e epigenéticas. Ao contrário das alterações genéticas irreversíveis, as alterações epigenéticas associadas à carcinogênese são reversíveis (Castro, et al., 2017).

A epigenética tem como estudo mecanismos que regulam a expressão gênica sem haver alterações na sequência do DNA. Tais mudanças derivam de modificações nas bases e na superestrutura do empacotamento do DNA, que é condicionado em torno de proteínas histonas formando unidades repetidas de nucleossomos que assemelham como esferas em um fio (Al Aboud, et al., 2020; Batista & Queiroz, 2022).

As modificações epigenéticas geralmente ocorrem através de três meios primários. A metilação do DNA é a modificação mais comum, com locais específicos nos genes que tendem a alterar-se. A instabilidade do genoma geralmente decorre de padrões anormais de hipermetilação ou hipometilação em câncer, doenças degenerativas e condições clínicas. Podemos citar algumas modificações epigenéticas, como as alterações de histonas, nas quais importantes para a proteção e condensação do DNA, a partir das quais ocorrem os processos epigenéticos de acetilação de histonas, ativação e inativação de genes. Os RNAs são importantes nos processos epigenéticos, onde os RNAs não codificantes atuam nas vias de tradução e as vias anteriores atuam na transcrição, e os microRNAs se ligam aos RNAs mensageiros para regular a expressão gênica e ativá-los e desativá-los (Leite & Costa, 2017).

Com isso, o presente estudo tem por objetivo analisar os principais mecanismos epigenéticos que podem influenciar na evolução ou prevenção de diversos tipos de câncer, com análise de como ocorrem estas modificações, suas vantagens e desafios.

2. Metodologia

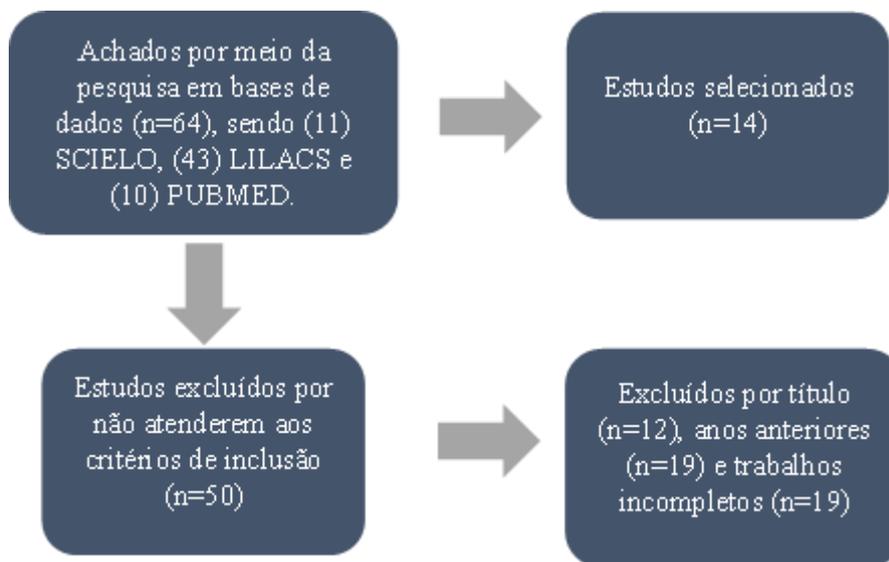
Trata-se de uma revisão sistemática de caráter qualitativo. De acordo com as concepções de Pereira et al. (2018), utiliza-se a ideia da importância da interpretação dos dados e conceitos por parte dos autores.

A pesquisa foi realizada por meio da análise do conteúdo de artigos científicos indexados nas plataformas Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine e National Institutes of Medicine. Saúde (PUBMED). A pesquisa foi realizada utilizando os descritores de saúde (DeCS): “Epigenética”, “Prevenção de Doenças” e “Neoplasias”, individualmente ou concatenados com o operador booleano *AND*.

Os critérios de inclusão consistiram em artigos completos ou de revisão publicados nos últimos cinco anos (2017–

2021), redigidos em português e inglês com descrição sistemática de todo o eixo epigenético dos tipos de câncer analisados. Foram excluídos trabalhos de conclusão de curso, artigos escritos em outros idiomas e publicados fora do tempo delimitado pelos autores. A Figura 1 representa o processo da seleção dos artigos e dos trabalhos analisados, 14 artigos foram selecionados como base deste estudo.

Figura 1 - Processo de seleção e filtragem dos artigos.



Fonte: Autores.

3. Resultados

As descrições dos trabalhos selecionados, com um resumo dos principais resultados, estão organizadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Sumário dos trabalhos selecionados para este estudo, com uma breve descrição dos principais objetivos e resultados encontrados.

| Artigo Utilizado | Objetivos | Resultados Encontrados |
|---|--|--|
| O desafio presente no diagnóstico e no tratamento do câncer de bexiga Paz, et al., (2022). | <ul style="list-style-type: none"> Apresentar desafios no diagnóstico e tratamento do câncer de bexiga. | <ul style="list-style-type: none"> O câncer de bexiga, como qualquer outro carcinoma, se identificado precocemente é a melhor forma para uma variante letal. E os marcadores da progressão da doença e o avanço dos equipamentos cirúrgicos, como as técnicas endoscópicas e cirúrgicas, garantem avanços benéficos aos pacientes portadores da doença. |
| Dietary Factors Modulating Colorectal Carcinogenesis Vernia, et al., (2021). | <ul style="list-style-type: none"> Resumir as evidências mais recentes sobre o papel da dieta como um potencial fator de risco para o desenvolvimento de tumores colorretais e fornecer possíveis estratégias de prevenção dietética. | <ul style="list-style-type: none"> A microbiota intestinal é modulada por alterações influenciadas pela dieta. E pode ser moldável suas células epiteliais do colón. Como efeitos adversos, tem o risco de CCR, pela formação de mutagênicos e cancerígenos. |
| A transformação maligna no câncer de esôfago: Aspectos moleculares Machado, et al., (2021). | <ul style="list-style-type: none"> Descrever os principais aspectos moleculares da transformação maligna, bem como as abordagens clínicas e epidemiológicas da CE. | <ul style="list-style-type: none"> O câncer de esôfago, precisa ser identificado precocemente pois a depender da sua localidade e grau é difícil o seu reconhecimento, por existir inúmeras especificidades sintomáticas. Dentre os genes principais envolvidos estão os TP53 e CDKN2A, presentes como supressores tumorais, atuando na modulação do ciclo celular. O desenvolvimento desse carcinoma ocorre de maneira diversa e variável, acometendo diferentes formas em cada indivíduo. |

| | | |
|---|---|---|
| <p>Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women Dorling, et al., (2021).</p> | <ul style="list-style-type: none">• Apresentar genes de risco de câncer de mama em uma análise de associação em mais de 113.000 mulheres. | <ul style="list-style-type: none">• A ruptura de cinco genes é frequentemente associada ao câncer de mama. Proporção de doença positiva para receptor de estrogênio (ER) versus doença ER negativa; A probabilidade de doença ER-negativa foi maior do que para doença ER-positiva. Variantes raras em ATM, CHEK2 e TP53 (combinadas) foram associadas ao risco geral de câncer de mama com valores de P abaixo de 0,001. Para BRCA1, BRCA2 e TP53 foram associados ao risco geral de câncer de mama, assim como variantes de proteínas truncadas. |
| <p>Molecular changes in the development of prostate cancer Borges, et al., (2021).</p> | <ul style="list-style-type: none">• Descrever as principais alterações moleculares necessárias para o desenvolvimento do câncer de próstata primário (CaP). | <ul style="list-style-type: none">• No câncer de próstata as alterações genômicas oscilam entre diversas mudanças, e as mais comuns altera os receptores androgênicos e oncosuppressores. Em nível primário os genes da família ETS e as bases moleculares alteram-se entre mutações, suas cópias, rearranjos e misturas genicas nos genes ERG. |
| <p>Basic Hallmarks of Urothelial Cancer Unleashed in Primary Uroepithelium by Interference with the Epigenetic Master Regulator ODC1 Ericksen, et al., (2020).</p> | <ul style="list-style-type: none">• Apresentar marcadores fundamentais de carcinoma urotelial desencadeado no trato urotelial primário, interferindo no regulador epigenético mestre ODC1 | <ul style="list-style-type: none">• Mostramos que o knockdown mediado por siRNA da expressão de ODC1A leva à desmetilação genômica de LINE-1, indução de transcritos de LINE-1 e quebras de DNA de fita dupla e diminui a viabilidade de células uroteliais cultivadas primárias. Da mesma forma, as células UC sofrem quebras de fita dupla de DNA e apoptose após o knockdown de ODC1 mediado por siRNA. Juntos, nossos achados fornecem evidências de que a hipermetilação do gene ODC1 pode ser o ponto de partida para anormalidades epigenéticas em todo o genoma na carcinogênese urotelial. |
| <p>Lung cancer related to occupational exposure: an integrative review Brey, et al., (2020).</p> | <ul style="list-style-type: none">• Identificar na literatura Carcinógenos presentes em ambientes ocupacionais, ocupação e risco de desenvolver câncer de pulmão. | <ul style="list-style-type: none">• O desenvolvimento do câncer de pulmão se dá por inúmeros fatores, incluindo a exposição a substâncias como nas indústrias que corresponde a cinquenta por cento e seis virgula 2 na construção civil; substâncias como amianto e sílica destaca-se entre as mais carcinogêneas e toda a exposição tem em seu maior público alvo os homens. |
| <p>Deteção precoce do câncer de próstata: Ação da equipe de saúde da família Biondo, et al., (2020).</p> | <ul style="list-style-type: none">• compreender a atuação de Equipes de Saúde da Família sobre a deteção precoce do câncer de próstata. | <ul style="list-style-type: none">• A deteção de carcinomas em sua fase inicial, se faz necessário a busca pelas unidades de saúde, alvo de desafios para o público masculino que por sua baixa procura, o câncer de próstata se torna exemplo de fatores que dificultam sua identificação. A necessidade de os profissionais de saúde elaborar campanhas para esse público alvo e estejam capacitados para atendê-los quando for necessário. |
| <p>Nutrients and bioactive compounds in epigenetic modulation associated with prevention and combat cancer. Fernandes, et al., (2020).</p> | <ul style="list-style-type: none">• Esclarecer a atribuição de certos nutrientes e compostos bioativos em alimentos na modulação epigenética como forma de prevenção e combate ao câncer. | <ul style="list-style-type: none">• Alguns nutrientes e compostos bioativos como a curcumina da cúrcuma, dentre outros, podem influenciar o desenvolvimento cancerígeno, estimulando epigeneticamente sua expressão genética, além de outros benefícios. Como também, atuam na inibição da metástase e provavelmente uma progressão de câncer já presente no indivíduo. |
| <p>Câncer de próstata: conhecimento e intervenção na promoção e prevenção da doença Oliveira, et al., (2019).</p> | <ul style="list-style-type: none">• Apresentar a percepção da população masculina acerca do câncer de próstata e os fatores de prevenção relacionados. | <ul style="list-style-type: none">• Ainda se discute os tabus físicos e sociais acerca dos estigmas masculinos voltados a sua saúde. E a prevenção de câncer fica mais debilitada, quando o tratamento, exames e diagnósticos não são buscados pelo público. Sendo necessário aumentar seus horários de atendimento para os trabalhadores, exames mais ágeis e incentivo a essa parcela da população. |
| <p>Mecanismos epigenéticos no câncer de mama: O papel dos biomarcadores e da medicina personalizada Rodrigues, et al., (2019).</p> | <ul style="list-style-type: none">• Identificar o papel dos genes supressores de tumor como biomarcadores do câncer de mama e vincular os mecanismos epigenéticos do câncer de mama às estratégias de medicina de precisão. | <ul style="list-style-type: none">• desempenham um papel importante na supressão de tumores de mama por meio do reparo do ADN nos genes BRCA1 e BRCA2. Suas alterações epigenéticas no silenciamento, sinalizam instabilidade genômica e sugerem uma busca por alternativas de reparo que possam apoiar a carcinogênese. Já foi possível identificar, por meio de avaliação molecular, que certas alterações (principalmente padrões de metilação) ocorrem em diferentes pacientes e prognósticos. |

| | | |
|---|---|---|
| Câncer de mama: uma breve revisão de literatura Sartori & Basso, (2019). | <ul style="list-style-type: none">• Aprimorar a compreensão do tema de forma estruturada e compreensível, a carcinogênese do câncer de mama e sua epidemiologia e seus sinais e sintomas, enfatizando a importância do rastreamento legalmente garantido. | <ul style="list-style-type: none">• O câncer de mama está altamente associado ao estilo de vida, sexual, idade, mas principalmente sua vida reprodutiva. O acúmulo de lesões genéticas que acabam alterando os tecidos normais, que diante de ataques específicos podem ocasionar o carcinoma. |
| Epigenomics, epigenetics, and cancer Leite & Costa, (2017). | <ul style="list-style-type: none">• Explicar o papel da epigenômica e da epigenética no câncer. | <ul style="list-style-type: none">• Tratar a epigenética como o epicentro da biomedicina devido aos trabalhos relacionados a genética associada a sequência do DNA, que trará benefícios como a explicação da herança genética associada a pessoa, local, idade e a doença em si. Método mais estudado na área é a metilação do DNA, que consiste na adição de um grupo metil a citosina. |
| A importância dos estudos genéticos sobre câncer de pulmão Silva, (2009). | <ul style="list-style-type: none">• Expor a importância dos estudos genéticos sobre câncer de pulmão. | <ul style="list-style-type: none">• Diante de inúmeros carcinomas, elucidar a progressão de desenvolvimento de cada câncer é um grande desafio aos pesquisadores; o câncer de pulmão com maior nível de mortalidade é dividido em diversas células, com fenótipos neuroendócrinos que se insere adenocarcinomas, carcinomas que se subdividem entre células escamosas e grandes. |

Fonte: Autores.

A Tabela 1 mostra alguns dos principais artigos selecionados com base na relevância do tema e nas informações contidas nesses trabalhos. Os artigos estão listados em ordem cronológica de publicação.

4. Discussão

4.1 Câncer Colorretal

O câncer colorretal (CCR) é um dos tipos de neoplasias que detectado precocemente há uma maior chance de cura. Este tipo de doença afeta o intestino como um todo, sendo a parte mais comum o intestino grosso e reto, e seus principais fatores de risco são hábitos alimentares não saudáveis, tabagismo, obesidade e envelhecimento (INCA, 2021). Alterações no DNA devido ao câncer envolvem alterações na metilação, que podem levar ao aumento da expressão gênica (hipometilação) ou diminuição da transcrição (hipermetilação), ambas apresentam o padrão de metilação alterados e isso implica no equilíbrio epigenético. Astencio (2019) descreve que no início e progressão do CCR há uma maior frequência de metilação no gene APC, que influencia no acúmulo de B-caterinas, induzindo a proliferação desorganizada de células e também está relacionado a eventos de apoptose.

Novas terapias baseadas na reversão das mudanças epigenéticas dos genes têm sido possíveis graças à sua reversibilidade. Essas terapias usam drogas que desmetilam o DNA para restaurar as atividades dos genes silenciados. Esses benefícios tornam essas terapias úteis para pacientes com CCR, pois vários genes são afetados por drogas desmetilantes únicas (Ayala & Pena, 2018).

Vários nutrientes podem afetar a expressão gênica através de modificações pós-traducionais. Essas mudanças nos genes são conhecidas como modificações epigenéticas. Nos estudos de Vernia et al. (2021), foi evidenciado que algumas dessas alterações são causadas pela carne vermelha, que pode promover o silenciamento gênico mediado por metilação, desencadeado pelo complexo NuRD – uma combinação de Remodelação de Nucleossomos e Desacetilase – que é ativado após uma dieta rica em carne vermelha. Além disso, a heme, pigmento ferro-porfirina presente na carne processada ou vermelha, reprime os genes Wif1 e BMP2, nos quais antagonizam a cascata de sinalização Wnt, que promove a diferenciação das células intestinais. Esse pigmento também se liga ao Bach1; provocando desacetilação de histonas e suprimindo a expressão de genes

específicos, incluindo p53, que é envolvido no processo de senescência celular (Vernia, et al., 2021 apud Ijssennagger, et al., 2012).

Para Vernia et al. (2021) é fundamental entender o papel que a dieta pode desempenhar no desenvolvimento do câncer. Alimentos industrializados, carnes vermelhas e processadas, como também óleos vegetais processados são uns dos principais alimentos que aumentam consideravelmente o risco do aparecimento do câncer colorretal, por haver quantidades de substâncias cancerígenas. Tratando desse tema, Wan et al. (2019) deduzem que uma dieta desbalanceada pode desencadear alterações homeostáticas, tal como gordura extra na dieta faz com que mais ácidos biliares sejam produzidos pelo fígado. Alguns desses ácidos são reabsorvidos pelo cólon através de transportadores específicos na parede intestinal. No entanto, são desconjugados por enzimas bacterianas no cólon e liberados no lúmen colônico, promovendo alterações histológicas e fisiológicas do órgão.

Como forma de prevenção pode-se adotar mudanças na dieta e no estilo de vida que podem alterar o risco de câncer colorretal e diminuir a chance de desenvolver esta neoplasia em 50%, tais como: prática de exercício físico, alimentação saudável in natura, manutenção do peso corporal. Outros micronutrientes, como vitamina D, selênio e cálcio, também têm efeitos protetores no risco de câncer (Vernia, et al., 2021).

4.2 Câncer de Mama

O câncer de mama (CM) é o segundo tipo de câncer mais comum no mundo e entre as mulheres, por isso é o câncer mais temido dessa população, pois, além de sua alta incidência, é evidente o impacto psicológico na mulher. Essa neoplasia é responsável por aproximadamente 20% dos novos casos de câncer em brasileiras a cada ano. É também a causa mais comum de morte por câncer nessa população, sendo responsável por uma estimativa de 684.996 mortes a cada ano, ou 15,5% das mortes em mulheres (IARC, 2020).

Os tipos histológicos mais comuns são o carcinoma ductal infiltrante, o carcinoma lobular invasivo e a forma lobular infiltrante ductal mista, que juntos representam cerca de 90% dos carcinomas de mama (ACS, 2019).

Além disso, vários fatores são decisivos para o desenvolvimento da doença, sendo o principal deles o fator endócrino, pois os tumores de câncer de mama são completamente sensíveis aos hormônios, de modo que qualquer disfunção endócrina pode atuar como combustível para o desenvolvimento do tumor. Condições endócrinas moduladas pela função ovariana, como menarca precoce, climatério e gravidez tardia, bem como o uso de estrogênios exógenos, são componentes relevantes do risco de câncer de mama. Em conexão com isso, outros fatores externos e internos não podem ser excluídos, pois o câncer é uma doença multifatorial, dentre os quais podemos citar ambientais, genéticos, estilo de vida, hábitos saudáveis, mecanismos correlacionados que determinam o prognóstico da doença (Basso, 2019).

De fato, uma visão epigenética do câncer de mama é essencial para elucidar sua base molecular, melhorar as estratégias terapêuticas e desenvolver novas ferramentas contra essa doença. Todos esses fatores contribuem para ir além do arcabouço genético do câncer de mama, em direção ao seu conceito epigenético, que se destaca como o mais relacionado à gênese da doença (Custódio & Rodrigues, 2021). De acordo com a epigenética, o BRCA1, o primeiro gene de suscetibilidade ao câncer de mama identificado, onde está localizado no cromossomo 17 (17q21). Ele expressa uma proteína que funciona ativando pontos de verificação nas células e reparo do DNA. Posteriormente, foi identificado outro gene, BRCA2, localizado na posição 12.3 (13q12.3) no braço longo do cromossomo 13, que atua no mecanismo de recombinação homóloga (Rodrigues, et al., 2019).

Fatores genéticos/hereditários estão associados à presença de certas mutações genéticas. Essas mutações são mais comumente encontradas nos genes BRCA1 e BRCA2, mas também são comuns em outros genes como PALB2, CHEK2, BARD1, ATM, RAD51C, RAD51D e TP53 (BCAC, 2021; Garber, et al., 1991).

4.3 Câncer de Esôfago

Existem dois tipos principais de câncer de esôfago, carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma. O primeiro tipo, é o sétimo carcinoma mais comum no mundo e há aproximadamente 509.000 mortes e 572.000 novos casos devido a essa doença em 2018. É uma condição complexa e multifatorial que afeta populações pobres em todo o mundo. A forma mais comum desta doença é detectada através de exames laboratoriais, exames radiológicos ou exames endoscópicos. O paciente pode apresentar sintomas como perda de peso, dor epigástrica ou refluxo. Outros sinais incluem dificuldade para engolir e alterações na aparência do paciente, muitas vezes devido ao desenvolvimento da doença associada ao uso de álcool e tabaco, bem como a ingestão de fluidos em alta temperatura, a exposição à alta temperatura é um dos fatores causadores da CE. África, Ásia e América do Sul têm maior incidência desta doença devido aos seus ambientes e dietas (Coelho, et al., 2021).

Conrado et al. (2021) escrevem que a metilação do DNA, a modificação de histonas e a falta de impressão genômica são algumas das mudanças epigenéticas mais importantes no desenvolvimento do câncer de esôfago. Comorbidades com câncer, como doença pulmonar obstrutiva crônica e aberrações cromossômicas, como hipermetilação da região promotora dos genes APC, RB1 e CDKN2A, bem como alterações na p53.

Dentre os diversos metabólitos envolvidos no desenvolvimento do CE, há uma predominância de moléculas que participam da modificação epigenética da cromatina, denominadas como família de proteínas Sirtuin (SIRT), que possuem ação fundamental em processos como apoptose, diferenciação celular e metabolismo celular. As SIRTs são reconhecidas por exercerem papel de supressão de tumores e essa função é baseada na quantidade da proteína presente no tumor em questão. A desacetilação de lisina 26 em histona H1, lisina 9 em Histona H3 e lisina 16 em Histona H4 apresentam um papel importante e já bem documentado e conhecido, além disso, também é responsável por desacetilar proteínas não histonas, mas que também têm função no controle do ciclo celular (CONRADO et al., 2021).

Dentro das concepções de Coelho et al. (2021), compreender as diferenças entre as células da doença e as células saudáveis é extremamente importante. Para fazer isso, precisamos analisar tanto suas informações genéticas quanto as modificações das histonas. Padrões de metilação de DNA, modificações de histonas e perfis de expressão de RNA não codificante são importantes para identificar biomarcadores que podem ser usados como indicadores do status ou prognóstico de uma célula.

4.4 Câncer de Próstata

A próstata é uma glândula masculina que está envolvida na síntese sêmen. A neoplasia da próstata é relatada como o carcinoma mais comum na população masculina e aspectos relacionados à idade, raça, histórico familiar, dieta desequilibrada são alguns dos fatores de risco para o desenvolvimento dessa doença. Em estágios avançados estão associados a disúria, micção frequente, dificuldade em urinar e noctúria, insuficiência sistêmica ou renal (Oliveira, et al., 2019).

A idade torna-se um importante fator de risco, pois tanto a incidência quanto a mortalidade aumentam significativamente após os 50 anos. Além disso, fatores hereditários e genéticos, hábitos alimentares, estilo de vida, excesso de gordura corporal, exposição a aminas aromáticas e arsênico (usado como conservante de madeira e pesticida), derivados de petróleo, escapamento de motores a combustão, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs) e até fuligem e a exposição à dioxina são fatores que estão associados ao câncer de próstata (Sarris, et al., 2018).

A adesão insuficiente da população masculina às medidas dos serviços de saúde, bem como a limitação dos serviços especializados, são fatores que dificultam o diagnóstico precoce do câncer de próstata. Observa-se, em geral, que os homens procuram os serviços de saúde apenas quando a doença está mais avançada, o que aumenta a probabilidade de agravamento da doença, destacando-se também que quanto mais avançado o estágio da doença, maiores são os esforços do indivíduo para se

livrar de mudar seus hábitos. Os homens sentem-se constrangidos em realizar os exames, o que reduz a chance de descobrir o câncer em seus estágios iniciais (Santana, 2020).

Os sintomas do câncer de próstata podem incluir fatores como dor ao urinar, urina de baixo volume que inclui idas frequentes ao banheiro, principalmente à noite e ao acordar pela manhã, dor durante a ejaculação com sangue na urina ou sêmen. A posição atual da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica para o rastreamento do câncer de próstata é realizar o toque retal em pacientes entre 45 e 75 anos, considerando o uso de PSA por indivíduos da mesma faixa etária (desde que haja possibilidade de sobrevida até 10 anos). Após os 75 anos, com os devidos cuidados ao longo da vida, os riscos diminuem e, mesmo que ocorra o câncer, é pouco provável que o indivíduo venha a morrer por ele (Sarris, et al., 2018).

Borges et al. (2021) relatam que os genes ETS contêm muitos fatores de transcrição e desempenham suas funções regulares, como proliferação, diferenciação, angiogênese e apoptose. Eles normalmente agem corretamente em suas condições de funcionamento. Alterações clinicamente insignificantes, mas malignas, ocorrem no início do processo tumoral. A medida da superprodução desse gene se deve ao transporte de todo o locus, que pertence à família ETS e expressa uma proteína. O regulador transcricional ERG (também conhecido como oncogene ERG) pode se transformar em um gene superexpresso ou fundido a outros genes quando está localizado no cromossomo 21. Isso pode levar ao seu envolvimento na oncogênese, ou câncer. A carcinogênese se acelera no tecido prostático devido ao fato de que normalmente não expressa o material genético original.

Genes supressores como BRCA1 e BRCA2 são responsáveis pela síntese de proteínas homônimas que suprimem o progresso de tumores através de moléculas que ativam os mecanismos de reparo DNA danificados. Mutações desses genes em homens estão associadas ao câncer de próstata. Nesse caso, mutações desses genes representam um CP mais agressivo com maior taxa de recorrência e mortalidade (Alkhateeb, 2020).

CHD1 (proteína helicase do domínio 1 da cromatina de ligação ao DNA) é um agente de remodelação da cromatina envolvido na regulação da transcrição gênica. Alterações moleculares em sua superexpressão sugerem que a adesão intercelular entre células tumorais e células normais aumenta em fases tardias da tumorigênese. Além disso, os polimorfismos de CHD1 aumentam também o risco de câncer de próstata (Borges, et al., 2021).

Dessa forma, é possível inferir a relevância da epigenética nos diversos tipos de neoplasias, inclusive no câncer de próstata, no qual ocorrem alterações no processo de metilação, promovendo tanto hipermetilação quanto hipometilação em diferentes estágios da doença. A hipermetilação normalmente ocorre em promotores de genes, levando à supressão de alguns genes relacionados à apoptose. O processo de hipometilação está mais associado aos estágios avançados do câncer de próstata, pois aumentará a expressão gênica e, assim, reduzirá o processo de estabilidade do genoma, visto que esse processo leva à instabilidade do DNA e ao crescimento da hipometilação de promotores gênicos individuais (Garofolo, 2021).

4.5 Câncer de Bexiga

Erichsen et al. (2020) descrevem o câncer de bexiga como uma patologia comum, causadora de percentual significativo de morbidade e mortalidade na sociedade. Sua manifestação clínica mais corrente é a hematúria assintomática. A Cistoscopia, avaliação do funcionamento renal e visualização do sistema urinário superior é recomendado para adultos acima de 35 anos, que apresentem ocorrência de micção irritável, precedentes de risco para carcinomas de bexiga ou hematúria macroscópica. Essa patologia tende a probabilidade de acometer de três a quatro anos mais vezes o gênero masculino (Paz, et al., 2022).

Dentre os fatores de risco mais significativos para essa doença destaca-se o tabagismo em primeiro lugar, apresentando-se como causador de 50% dos tumores encontrados na bexiga. A exposição ocupacional aparece em segundo lugar, pois produtos químicos industriais também influenciam tumores na bexiga por conter substâncias como benzidina e

beta-naftilamina em sua composição. Logo, tabagistas que trabalham com esses tipos de agentes cancerígenos têm um risco, sobretudo proeminente a desenvolver carcinomas (Erichsen, et al, 2020).

A progressão do carcinoma urotelial está também relacionada a alterações genéticas e epigenéticas ocorridas nas células, pois a ampla metilação anormal do DNA é extensamente demonstrada no início do CBex, contribuindo para a inconstância genética, expressão gênica alterada e progressão do tumor. Há estudos que demonstram que a hipermetilação do gene ODC1 (Ornitina-Decarboxilase 1), gene chave metabolismo da Polyamine, pode ser responsável pelo início de anormalidades epigenéticas em todo o genoma na carcinogênese urotelial (Erichsen, et al., 2020).

A depender do estágio em que se encontra o carcinoma, pode-se utilizar como algumas opções de tratamento a ressecção transuretral de bexiga (RTU), terapia intravesical com bacilo de Calmette-Guérin, quimioterapia e imunoterapia intravesical (Paz, et al., 2022).

4.6 Câncer de Pulmão

O câncer de pulmão é a neoplasia maligna mais comum em todo o mundo, representando 13% de todos os novos casos de câncer. De acordo com o Global Burden of Disease Study (2015), esse tipo de câncer é uma das principais causas de mortalidade pela doença, com mais de 1,7 a 1,8 milhão de mortes anualmente e a maior taxa de mortalidade padronizada por idade entre os cânceres (Araujo, et al., 2018).

O carcinoma pulmonar está associado ao consumo de derivados do tabaco em pelo menos 90% de casos diagnosticados. A suscetibilidade genética e as comorbidades também estão envolvidas no desenvolvimento da doença. Além disso, a carcinogênese é um processo complexo que envolve fatores de risco hereditários e problemas ambientais e, portanto, o desenvolvimento da doença também está envolvido em outros fatores. como alimentos, tabagismo, emprego e exposição à radiação e produtos químicos ambientais (Brey, et al., 2020).

Cigarros expõem o corpo ao risco passivo de câncer de pulmão. O tabagismo é uma das principais causas de câncer de pulmão; cerca de 85% dos casos estão ligados à doença. As pessoas também podem desenvolver câncer de pulmão ao trabalhar com ou perto de amianto, sílica e minério de urânio. Eles também podem ser expostos a agentes alquilantes como cromo ou radônio. Altas doses de suplementos de betacaroteno em fumantes e ex-fumantes também têm sido associadas ao aumento do risco da doença (INCA, 2022).

Silva (2009) estima-se que, entre 15% e 10% dos casos de câncer de pulmão não têm relação com o tabagismo. Outros fatores de risco incluem exposição a agentes cancerígenos ou ar respirado por fumantes. Os cânceres de pulmão são separados em três categorias: câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão de pequenas células e outros subtipos. Os tipos mais prevalentes são o carcinoma de grandes células, o carcinoma de células escamosas e o adenocarcinoma. Estima-se que aproximadamente 15% dos fumantes desenvolvam câncer de pulmão no mesmo local. Tanto os fatores hereditários quanto os genes associados a uma maior predisposição para desenvolver câncer desempenham um papel significativo na determinação de quem desenvolve câncer de pulmão. Estes incluem RB, FHIT, RASSF1A, p53, p14ARF e p16INK4a.

Silva (2009) ainda enfatiza que estudar a composição genética do desenvolvimento do câncer de pulmão é importante para entender sua origem e desenvolvimento. Outros 70 genes associados ao desenvolvimento do câncer de pulmão foram identificados por outros pesquisadores. Muitas plantas contêm substâncias químicas que são metabolizadas pelos genes do citocromo P450 CYP1A1, CYP2A6 e CYP2E1. Esses genes ajudam a quebrar drogas derivadas de plantas, como 4-metilnitrosamina-1-(3-piridil)-1-butanona e N'-nitrosornicotina. Um desses genes, CYP1A1, está envolvido na quebra de drogas derivadas do tabaco. Isso ajuda a reduzir o risco de desenvolvimento de câncer de pulmão naqueles que têm variações nesse gene.

5. Conclusão

A epigenética é o método mais importante para analisar os genes e seus efeitos que são responsáveis pela expressão gênica que determina as características de cada indivíduo. Entre os fatores bem conhecidos, a metilação do DNA, a modificação de histonas e a regulação do miRNA desempenham um papel importante na modulação da progressão do câncer. Dentre os estudos dos cânceres citados, percebe-se que variações genéticas podem contribuir para a partir da identificação da presença de genes supressores, é possível realizar alterações genéticas que modifiquem seus códigos e diminuam a incidência do câncer se proliferarem no organismo. Como também, a mudança no estilo de vida pode indiretamente influenciar na modificação genética e contribuir na prevenção de carcinomas predispostos geneticamente.

Cabe, a partir disso, estudos que de forma longitudinal aprimorem o conhecimento acerca da epigenética buscando abranger conteúdos que remetem a teoria e aplicação na área da genética com enfoque no avanço das formas de tratamento e manipulação de diversos cânceres, buscando desenvolver formas de aplicar a epigenética em diversos casos e situações, trazendo para o cotidiano do paciente uma maior divulgação acerca do assunto, principalmente, quando se voltar a prevenção da patologia. A fim de aprimorar a técnica, avançar nos estudos necessários e para isso se faz crucial mais pesquisas que consigam abordar de forma específica a temática dentro de muitos eixos.

Referências

- Afanador Ayala, C. H.; & Muñetón Peña, C. M. (2018). Epigenética del cáncer colorrectal. *Jornal Colombiano de Gastroenterologia*, 33 (1), 32–40.
- Araújo, L. H., Baldotto, C., Jr, G. d. C., Katz, A. K., Ferreira, C. G., Mathias, C., Mascarenhas, E., Lopes, G. d. L., Carvalho, H., Tabacof, J., Martínez-Mesa, J., Viana, L. d. S., Cruz, M. d. S., Zukin, M., De Marchi, P., Terra, R. M., Ribeiro, R. A., Lima, V. C. C., Werutsky, G., & Barrios, C. H. (2018). Câncer de pulmão no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 55-64.
- Biondo, C. S.; Santos, J.; Ribeiro, B. S.; Passos, R. S.; Meira, A. P. B. N.; & Soares, C. J. (2020). Detecção precoce do câncer de poder: atuação de equipe de saúde da família. *Enfermeria Actual de Costa Rica*, (38), 32-44.
- Borges, A. de O.; Souza, J. P.; Pereira, L. G.; & Gomes, E. V. (2021). Molecular changes in the development of prostate cancer. *Research, Society and Development*, 01-08.
- Brey, C., Gouveia, F. T., Silva, B. S., Sarquis, L. M. M., Miranda, F. M. D., & Consonni, D. (2020). Lung cancer related to occupational exposure: an integrative review. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, 41.
- Câncer de próstata. (2020). *Instituto Nacional de Câncer - INCA*. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/prostata>.
- Câncer de pulmão. (2019). *Instituto Nacional de Câncer - INCA*. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao>.
- Dorling, L., Carvalho, S., Allen, J., González-Neira, A., Luccarini, C., Wahlström, C., Pooley, K. A., Parsons, M. T., Fortuno, C., Wang, Q., Bolla, M. K., Dennis, J., Keeman, R., Alonso, M. R., Álvarez, N., Herraes, B., Fernandez, V., Núñez-Torres, R., Osorio, A., ... Easton, D. F. (2021). Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *The New England journal of medicine*, 384(5), 428–439.
- Erichsen, L., Seifert, H., Schulz, W. A., Hoffmann, M. J., Niegisch, G., Araúzo-Bravo, M. J., Bendhack, M. L., Poyet, C., Hermanns, T., Beermann, A., Hassan, M., Theis, L., Mahmood, W., & Santourlidis, S. (2020). Basic Hallmarks of Urothelial Cancer Unleashed in Primary Uroepithelium by Interference with the Epigenetic Master Regulator ODC1. *Sci Rep* 10, (3808).
- Fernandes, D. P., Coutinho, V. E. A., Medeiros, L. de B., & Pereira, N. L. V. (2020). Nutrients and bioactive compounds in epigenetic modulation associated with prevention and combat cancer. *Research, Society and Development*, 9(4), e114942914.
- IJssennagger, N., Derrien, M., van Doorn, G. M., Rijniere, A., van den Bogert, B., Müller, M., Dekker, J., Kleerebezem, M., & van der Meer, R. (2012). Dietary heme alters microbiota and mucosa of mouse colon without functional changes in host-microbe cross-talk. *PLoS one*, 7(12), e49868.
- Leite, M. L., & Costa, F. F. (2017). Epigenomics, epigenetics, and cancer. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, 8(4), 23–25.
- Machado, G. C., De Moraes, J. L., Carvalho, N. D., & Gomes, E. V. (2021). A transformação maligna no câncer de esôfago: Aspectos moleculares / Malignant transformation in esophageal cancer: Molecular aspects. *Brazilian Journal of Development*, 7(8), 86256–86268.
- Oliveira, P. S. D.; Cardoso de Miranda, S. V.; Andrade Barbosa, H.; Batista da Rocha, R. M.; Barbosa Rodrigues, A., & Da Silva, V. M. (2019). Câncer de próstata: conhecimento e intervenção na promoção e prevenção da doença. *Enfermagem Global*, 18 (2), 250–284.
- Paz, J. V. C. da; Restier, V. S. M.; Paz, I. P.; Silva, L. C. M. E.; Freitas, C. M. de; Mota, B. de S.; Lima, J. B. R., Beckman, L. F.; Martins, G. J. D.; Santos, C. A. dos; Holanda, E. P. de O.; Segundo, L. C. G.; Moraes, D. M.; Oliveira, C. M. T.; & Alves, A. A. G. (2022). The challenge of diagnosing and treating bladder cancer. *Research, Society and Development*, 11(5), e22711528252.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da Pesquisa Científica. Universidade Federal de Santa Maria.

https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.

Rodrigues, A. H., Albuquerque, C., Cavalcante, C., & Peixoto, A. (2019). Mecanismos epigenéticos no câncer de mama: o papel dos biomarcadores e da medicina personalizada. *Revista InterScientia*, 7(2), 174-186.

Rojas de Atencio, A. E.; Urdaneta-Gutierrez, K. M.; Zambrano Marcano, J. C.; Atencio Rojas, R. A.; Quintero, M.; & Cañizalez, J. Z. (2019). Metilación de genes supresores tumorales en cáncer colorrectal: relación con estadio clínico de la enfermedad. *Jornal Colombiano de Gastroenterologia*, 34 (1), 1–9.

Santos, I. T. B., & Padilha, I. Q. d. M. (2022). Mecanismos Epigenéticos no Surgimento do Câncer: uma Revisão Bibliográfica. *Ensaio e Ciências*, 130-13.

Sarris, A. B.; Candido, F. J. L. F.; Pucci Filho, C. R.; Staichak, R. L.; Torrani, A. C. K.; & Sobreiro, B. P. (2018). Câncer de próstata: uma breve revisão atualizada. *Visão Acadêmica*, 19(1).

Sartori, A. C. N., & Basso, C. S. (2019). Câncer De Mama: Uma Breve Revisão De Literatura. *Perspectiva*, 07-13.

Silva Jr, W. A. da. (2009). A importância dos estudos genéticos sobre câncer de pulmão. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 35(8), 721–722.

Souza, G. dos S., Junger, W. L., & Silva, G. A. e. (2019). Tendência de mortalidade por câncer de pulmão em diferentes contextos urbanos do Brasil, 2000-2015. *Epidemiologia E Serviços de Saúde*, 28(3).

Talukdar, F. R., Soares Lima, S. C., Khoueiry, R., Laskar, R. S., Cuenin, C., Sorroche, B. P., Boisson, A. C.-C., Abedi-Ardekani, B., Carreira, C., Menya, D., Dzamalala, C., Assefa, M., Aseffa, A., Miranda-Gonçalves, V., Jeronimo, C., Henrique, R., Shakeri, R., Malekzadeh, R., Gasmelseed, N., & Ellaithi, M. (2021). O perfil de metilação de DNA em todo o genoma de carcinoma de células escamosas de esôfago de regiões globais de alta incidência identifica genes cruciais e marcadores potenciais de câncer. *Cancer Research*, 81 (10), 2612-2624.

Tipos de Câncer. (2020). Instituto Nacional de Câncer - INCA. Retrieved September 1, 2022, from <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos>

Vernia, F.; Longo, S.; Stefanelli, G.; Viscido, A.; Latella, G. (2021). Dietary Factors Modulating Colorectal Carcinogenesis. *Nutrients*, 13, 143.

Wan, Y., Wang, F., Yuan, J., Li, J., Jiang, D., Zhang, J., Li, H., Wang, R., Tang, J., Huang, T., Zheng, J., Sinclair, A. J., Mann, J., & Li, D. (2019). Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial. *Gut*, 68(8), 1417–1429.

World Health Organization. (2018). *Cancer today*. Retrieved from Iarc.fr website: <https://gco.iarc.fr/today/home>