

A epigenética como moduladora da carcinogênese e potencial terapêutico: uma revisão integrativa

Emyly Victória Viana Nascimento; Universidade Federal do Amazonas (UFAM);
evictoria.nasicmento@gmail.com;

Ádria Costa Mota; Universidade Federal do Amazonas (UFAM);
Diego Henrique de Oliveira Lima Bernardo; Universidade Federal do Amazonas (UFAM);
Jacqueline da Silva Crispim; Universidade Federal do Amazonas (UFAM);
Jenniffer Beatriz Costa de Souza; Universidade Federal do Amazonas (UFAM).

1. Introdução

A oncologia contemporânea, que busca desvendar as complexas origens do câncer, reconhece que a doença não é apenas resultado de mutações genéticas, mas também de uma camada de controle adicional: a epigenética.¹ Mecanismos que alteram a expressão gênica sem modificar a sequência do DNA, como a metilação do DNA, as modificações de histonas e os RNAs não codificantes, a epigenética emerge como um pilar fundamental no desenvolvimento e na progressão das neoplasias.¹ A compreensão de como ela afeta o funcionamento celular oferece um novo e promissor caminho para o diagnóstico e tratamento do câncer, justificando a importância de estudos aprofundados sobre o tema.¹

Esta revisão tem como objetivo, sintetizar os principais mecanismos epigenéticos envolvidos na carcinogênese, explorando sua relevância como biomarcadores e sua aplicação no desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras. A análise se baseia em trabalhos que descrevem como a epigenética influencia a progressão de tumores, desde a carcinogênese oral² e a resistência à radioterapia³ até o potencial terapêutico em cânceres específicos, como o neuroblastoma⁴ e o hepatocarcinoma.⁵ A literatura analisada destaca a epigenética como um elo crucial entre os fatores ambientais e a expressão gênica, que culmina no fenótipo tumoral.

2. Material e Métodos

Este trabalho constitui uma revisão da literatura, com o objetivo de analisar e sintetizar o conhecimento sobre a intersecção entre a epigenética e a oncologia. Foram realizadas buscas nas bases de dados científicas PubMed e Scopus, com foco em artigos publicados nos últimos 10 anos, usando termos como "epigenética", "câncer", "metilação de DNA", "modificações de histona" e "RNA não-codificante". Foram selecionados trabalhos que abordam os mecanismos epigenéticos na carcinogênese e seu potencial terapêutico, abrangendo estudos originais, revisões sistemáticas e revisões de literatura. A coleta de dados incluiu a identificação dos principais mecanismos, sua atuação em diferentes tipos de câncer e as estratégias terapêuticas exploradas. A análise e a interpretação dos dados foram feitas de forma crítica, permitindo uma visão integrada e atualizada do tema para a discussão.

3. Resultados e Discussão

A análise da literatura científica selecionada revelou a intrincada e multifacetada relação entre a epigenética e o câncer, destacando sua influência em diferentes níveis moleculares e clínicos.¹ Em um dos mecanismos mais estudados, o papel da metilação do DNA emerge como uma característica definidora da carcinogênese. A hipermetilação em ilhas CpG atua como um interruptor molecular que silencia genes supressores de tumor, contribuindo diretamente para o fenótipo maligno.⁶ A importância desses mecanismos tem sido amplamente demonstrada em cânceres específicos, como o carcinoma de pulmão de não pequenas células (NSCLC), onde a desregulação epigenética é um fator-chave na sua patogênese e progressão.⁷ Essa marca epigenética não é aleatória, em tumores da tireoide, padrões de metilação específicos funcionam como biomarcadores, ajudando a diferenciar tumores benignos de malignos e a prever o prognóstico.⁸ A reversibilidade da metilação do DNA a torna um alvo terapêutico promissor, pois a reativação desses genes supressores pode restaurar o controle sobre a proliferação celular.

Além disso, as modificações nas histonas, como acetilação, metilação e fosforilação, são fundamentais para a regulação da expressão gênica.⁹ No contexto oncológico, a desregulação dessas modificações pode levar à ativação de oncogenes e ao silenciamento de genes de resposta imune.⁹ As enzimas que modificam as histonas, como as histona desacetilases (HDACs), são fatores-chave na resistência à radioterapia,³ um grande obstáculo clínico. A modulação dessas vias, portanto, pode sensibilizar as células tumorais a terapias convencionais, otimizando o tratamento.³

A pesquisa sobre RNAs não codificantes (ncRNAs), como miRNAs e piRNAs, expandiu a compreensão da complexidade do câncer. Esses ncRNAs podem atuar tanto como oncogenes quanto como supressores de tumor, e sua expressão alterada é comum em várias neoplasias.⁴ Seu potencial terapêutico é notável: no neuroblastoma, novas estratégias terapêuticas buscam modular miRNAs,⁴ e os piRNAs emergem como potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos, abrindo novas frentes na oncologia.¹⁰

A influência da epigenética na biologia do tumor, desde a carcinogênese oral² até o hepatocarcinoma,⁵ destaca seu imenso potencial como alvo para intervenções terapêuticas. A reversibilidade das marcas epigenéticas oferece a possibilidade de reprogramar o fenótipo das células cancerosas, revertendo características de malignidade e restaurando a sensibilidade a tratamentos. Ao reativar genes supressores de tumor que foram silenciados epigeneticamente, é possível desarmar mecanismos de proliferação descontrolada e invasão.

Essa abordagem se torna ainda mais poderosa em terapias combinadas. A combinação de drogas epigenéticas com quimioterapia, radioterapia ou, mais recentemente, imunoterapia, é uma das áreas mais promissoras da pesquisa.³ Agentes epigenéticos podem atuar como modificadores do microambiente tumoral, tornando células cancerosas antes resistentes mais vulneráveis. Por exemplo, a modulação epigenética pode reverter a resistência à radioterapia,³ um obstáculo comum, ao alterar o perfil genético do tumor de forma a aumentar sua vulnerabilidade.

Esses avanços sugerem que a epigenética não é apenas um fator etiológico fundamental, mas uma avenida terapêutica crucial para a oncologia de precisão. Ao analisar o perfil epigenético único de um tumor, é possível desenvolver estratégias personalizadas que não apenas atacam o câncer de forma mais eficaz, mas também minimizam a toxicidade em tecidos saudáveis. Assim, o estudo da epigenética pavimenta o caminho para a próxima geração de

tratamentos contra o câncer, com intervenções mais assertivas e adaptadas ao perfil molecular individual de cada paciente.¹

4. Conclusões

Com base nos resultados desta análise, é possível concluir que a epigenética não é meramente um fenômeno secundário, mas sim um pilar fundamental e central na biologia do câncer. Os achados desta revisão confirmam que a desregulação de mecanismos como a metilação do DNA, as modificações de histonas e a função dos RNAs não codificantes é crucial para a progressão tumoral e para a aquisição de características malignas.

A capacidade de reverter essas alterações epigenéticas com o uso de drogas específicas sugere que a manipulação da epigenética representa uma estratégia terapêutica inovadora e promissora. A abordagem focada em alvos epigenéticos pode não apenas atuar como um tratamento em si, mas também potencializar a eficácia de terapias convencionais, como quimioterapia e radioterapia, e, de forma mais recente, a imunoterapia. Essa integração pavimenta o caminho para uma oncologia mais personalizada e eficaz, que considera a heterogeneidade tumoral em um nível molecular profundo.

Em suma, os avanços na compreensão da epigenética revelam seu potencial transformador para o diagnóstico, prognóstico e, sobretudo, para a terapêutica do câncer. A capacidade de reverter as alterações epigenéticas por meio de terapias combinadas oferece um caminho promissor para a reprogramação do fenótipo tumoral, pavimentando a estrada para uma medicina de precisão com intervenções mais assertivas e personalizadas.

Palavras-Chave: Epigenética; Carcinogênese; Metilação do DNA; Modificações de Histonas; Terapia do Câncer.

Divulgação

O (s) autor (es) e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, o Congresso Pan-Amazônico de Oncologia detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação deste resumo, por meio eletrônico.

5. Referências

1. Farsetti A, Illi B, Gaetano C. How epigenetics impacts on human diseases. Eur J Intern Med. 2023;114:15-22. doi:10.1016/j.ejim.2023.05.036.
2. Torres GM, Fuentes PB, Castro AF. Carcinogénesis oral y epigenética. Int J Odontostomat. 2021;15(4):850-6.

3. Cabrera-Licon A, Pérez-Añorve IX, Flores-Fortis M, et al. Deciphering the epigenetic network in cancer radioresistance. *Radiother Oncol.* 2021;159:48-59. doi:10.1016/j.radonc.2021.03.012.
4. Boloix A, París-Coderch L, Soriano A, et al. Nuevas estrategias terapéuticas para el neuroblastoma basadas en el uso de microRNAs. *An Pediatr.* 2016;85(2):109.e1-6. doi:10.1016/j.anpedi.2015.07.016.
5. Bayo J, Mazzolini GD. Epigenética y hepatocarcinoma: ¿Una oportunidad terapéutica? *Medicina.* 2018;78(2):136-8.
6. Lund AH, van Lohuizen M. Epigenetics and cancer. *Genes Dev.* 2004;18(19):2315-35. doi:10.1101/gad.1232504.
7. Peralta-Arrieta I, Armas-López L, Zúñiga J, Ávila-Moreno F. Epigenetics in non-small cell lung carcinomas. *Salud Publica Mex.* 2019;61(3):318-328. doi:10.21149/10089.
8. Rodríguez-Rodero S, Delgado-Álvarez E, Díaz-Naya L, et al. Epigenetic modulators of thyroid cancer. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(1):44-56. doi:10.1016/j.endinu.2016.09.006.
9. Chrun ES, Modolo F, Daniel FI. Histone modifications: a review about the presence of this epigenetic phenomenon in carcinogenesis. *Pathol Res Pract.* 2017;213(11):1329-39. doi:10.1016/j.prp.2017.08.002.
10. Eslava-Avilés E, Arenas-Huertero F. piRNAs: nature, biogenesis, regulation, and their potential clinical utility. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2021;78(5):432-42. doi:10.24875/BMHIM.20000185.