

AÇÃO DOS EPIFÁRMACOS SOBRE AS MUTAÇÕES EPIGENÉTICAS

Laura Pereira Silva¹; Gabriel Capella Machado^{2,5}; Fabricio da Silva Prates^{3,5}; Catarina Akiko Miyamoto^{4,5*}

¹ Farmacêutica – Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS; ² Doutor em Ciência Biológicas (Genética) – IBB/UNESP; ³ Farmacêutico – FITL/AEMS, MBA em Gestão Pública – FABRAS; Esp. em Gestão em Saúde – UNIP; ⁴ Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP; Pós-doutorado – Weill Medical College of Cornell University; ⁵ Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

* autor correspondente: catarinanyny@gmail.com

RESUMO

Epigenoma é o conjunto de modificações químicas do genoma e das proteínas associadas, como as histonas, enquanto a epigenética corresponde às alterações químicas específicas das estruturas gênicas. Nos dois processos não há mudança da sequência de nucleotídeos do DNA, porém há impacto significativo na expressão gênica. As modificações/mutações epigenéticas ou epimutações (metilação do DNA, modificação das histonas, ação dos miRNAs, ubiquitinação, dentre outras), fundamentais para a manutenção fisiológica do organismo, decorrem em resposta a fatores de desenvolvimento, processos celulares e sinais ambientais. A perda da estabilidade genômica pode ocorrer por mecanismos epigenéticos com subsequente desenvolvimento de patologias, pois as epimutações provocam alterações na estrutura da cromatina e na expressão gênica. Em consequência, podem levar à (des-)ativação inadequada de genes, mutações gênicas e rearranjos cromossômicos que influenciam na expressão gênica e contribuir para a perda da homeostase genômica. As epimutações podem afetar também a regulação de genes envolvidos na proliferação, diferenciação celular e supressão de tumores. Ao contrário das mutações genéticas, as epimutações são potencialmente reversíveis e apresentam grande plasticidade, pois o epigenoma pode ser reprogramado. Isto possibilita a modificação da paisagem celular e representa nova e promissora estratégia terapêutica por meio de drogas epigenéticas (epifármacos ou epidrogas). Estes são compostos químicos capazes de alterar as epimutações da estrutura do DNA e da cromatina, principalmente pela regulação das enzimas (DNMTs e HDACs) necessárias para a modulação do estabelecimento e manutenção das modificações epigenéticas normais pela reativação de genes supressores de tumor e reparo de DNA epigeneticamente silenciados.

PALAVRAS-CHAVES: epimutações; epidrogas; DNMTs; HDACs.

1 INTRODUÇÃO

Em 1942, Conrad Waddington descreve epigenética como mudanças herdadas no fenótipo sem mudanças no genótipo, ou seja, é o processo pelo qual há alterações de padrões hereditários de expressão gênica sem que haja modificação na sequência do DNA genômico (JONES; BAYLIN, 2007).

A cromatina, formada por subunidades repetidas de nucleossomos, caracteriza a maneira em que a informação genética está arranjada no interior do núcleo e como a expressão gênica é controlada por meio de mudanças estruturais (MÜLLER et al., 2014) devido a modificações químicas, geralmente próximas às regiões promotoras e potencializadas (SWYGERT; PETERSON, 2014;

BARTH; PETERSON, 2010).

As principais modificações epigenéticas incluem metilação do DNA (adição de grupos metil), modificação das histonas (acetilação, metilação, fosforilação e ubiquitinação), ação de pequenos RNAs não codificantes (micro RNAs ou miRNAs) e outras alterações que podem influenciar a estrutura da cromatina e, conseqüentemente, a expressão gênica (BIRD, 2002). Essas alterações modulam a acessibilidade do DNA à maquinaria de transcrição e influenciam na ativação/desativação dos genes em resposta às diferentes condições celulares (NEBBIOSO et al., 2020).

As modificações epigenéticas, como a metilação das citosinas, podem ser transmitidas para as células filhas durante a divisão celular, ou seja, há hereditariedade epigenética. Isto é fundamental para a manutenção da estabilidade genômica e de todos os processos biológicos no decorrer das gerações subsequentes (KAYPEE et al., 2016; PE-TRONIS, 2010).

Durante o desenvolvimento e diferenciação celular ocorrem padrões específicos de desmetilação que são cruciais para a expressão apropriada de genes envolvidos nesses processos (WU, 2014).

As modificações dos padrões de metilação e acetilação são conhecidas por suas múltiplas funções na regulação da transcrição e são responsáveis pela manutenção estável da cromatina repressiva durante os processos de crescimento e desenvolvimento celular, nos quais incluem controle do ciclo celular, replicação, resposta ao dano do DNA, sinalização celular, vias metabólicas e expressão gênica (SHANMUGAM et al., 2018).

Essas modificações são propagadas fielmente ao longo da replicação do DNA e são consideradas os fatores centrais na memória celular durante os processos de transcrição. Assim, a epigenética coordena a utilização da informação

codificada no DNA (MÜLLER et al., 2014; ALBERT; GROTH, 2012).

A acetilação de lisina e algumas modificações no padrão de metilação das histonas podem ativar a transcrição, por outro lado, a desacetilação (histonas) e determinadas metilações (DNA) medeiam estados repressivos de expressão gênica (ALLIS; JENUWEIN, 2016; DAWSON; KOUZARIDES, 2012). O perfil de metilação do DNA e as modificações das histonas são reconhecidas por proteínas reguladoras que controlam os perfis transcricionais (ZHOU; GOREN; BERNSTEIN, 2011; BONASIO; TU; REINBERG, 2010). Desta forma, há diferenças no epigenoma entre células normais e anormais determinadas pela regulação de componentes da cromatina (STRUHL; SEGAL, 2013; PORTELA; ESTELLER, 2010).

Modificações epigenômicas causadas por vários fatores ambientais (alimentação, tabagismo, medicações etc.) podem levar ao desenvolvimento de muitas patologias. A utilização de drogas epigenéticas (epifármacos), responsáveis por eliminar as modificações epigenômicas, podem evitar o desenvolvimento das referidas doenças (PARQUE; HAN, 2019).

As modificações epigenéticas são utilizadas como biomarcadores e alvo terapêutico para o tratamento do câncer, diabetes, lúpus, mal de Alzheimer, entre outras patologias (KAYPEE et al., 2016).

O objetivo deste trabalho é descrever os mecanismos de ação dos epifármacos para o tratamento de doenças desenvolvidas devido a alterações epigenômicas.

A metodologia empregada foi por meio de pesquisa bibliográfica em artigos internacionais indexados em plataformas especializadas, tais como PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Para tanto, utilizaram-se as palavras chaves epigenoma, epigenética, epifármacos, mudança expressão gênica, entre outras. Priorizaram-se artigos recentes

(2013-2023), porém os mais antigos de relevância não foram descartados.

2 EPIGENOMA E EPIGENÉTICA

Epigenoma é o conjunto de modificações químicas que ocorrem no genoma e nas proteínas associadas, como as histonas, sem alteração da sequência de nucleotídeos do DNA, mas têm impacto significativo na expressão gênica e na atividade celular (ILANGO et al., 2020). Por outro lado, a epigenética se concentra nas modificações químicas que ocorrem nas estruturas gênicas, sem modificação da sequência de bases, e afetam a atividade dos genes (ativação ou desativação) (GJALTEMA; ROTS, 2020). Ambos os conceitos são vitais para a compreensão de como a expressão gênica é regulada de maneira complexa e dinâmica (AYDIN; KALKAN, 2020).

As modificações epigenéticas, fundamentais para a manutenção da homeostase do organismo, decorrem em resposta a fatores de desenvolvimento, processos celulares e sinais ambientais (JONES; BAYLIN, 2007). A perda da estabilidade genômica pode ocorrer por mecanismos epigenéticos (metilação do DNA, modificação das histonas, ação dos miRNAs, dentre outras) e acarretar distúrbios genéticos com subseqüentes patologias, tais como câncer, mal de Alzheimer, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes, entre outras (KAYPEE et al., 2016; PETRONIS, 2010; BIRD, 2002).

2.1 Principais modificações epigenéticas

2.1.1 Metilação do DNA

A metilação do DNA é um processo epigenético que envolve a adição de grupos metila ($\bullet\text{CH}_3$) na posição C_5 de certas bases de citosina (5mC), catalisada pela família das enzimas DNA metiltransferases (DNMTs) (LI; ZHANG, 2014). Normalmente, estão localizadas em regiões promotoras de genes e em

ilhas CpGs, regiões ricas do dinucleotídeo CpG (MOORE; LE; FAN, 2013; BIRD, 2002).

A presença de 5mCs pode resultar na modificação da estrutura da cromatina, e levar à repressão da transcrição gênica, pois pode dificultar a ligação de proteínas reguladoras e da RNA polimerase à região promotora. Deste modo, a metilação desempenha um papel fundamental na regulação da atividade dos genes ao influenciar diretamente a acessibilidade do aparato de transcrição do DNA. Por outro lado, regiões hipometiladas podem favorecer a expressão gênica (RAULUSEVICIUTE; DRABLØS; RYE, 2020; BIRD, 2002).

O padrão de metilação do DNA é dinâmico, pode ser alterado em resposta a diferentes condições fisiológicas e ambientais (SMITH, 2013), assim influenciar em processos biológicos fundamentais, como desenvolvimento embrionário e diferenciação celular (RIUS, 2020; STENZ et al., 2019; JONES, 2016; PHILLIPS, 2008; BIRD, 2002). Além disso, a metilação do DNA pode prevenir a ativação de elementos transponíveis e assim contribuir para a integridade do material genético e subseqüente manutenção da estabilidade do genoma (JONES, 2016).

Os processos de desmetilação do DNA podem ocorrer de forma passiva ou ativa. A primeira acontece durante a divisão celular, no estágio da replicação celular. A enzima DNMT1 desempenha papel crucial na manutenção da metilação do DNA parental. A inibição ou disfunção da DNMT1 leva à metilação não adequada das citosinas recém-incorporadas e resulta na redução do nível geral de metilação após cada ciclo de divisão celular (MOORE; LE; FAN, 2013). A desmetilação ativa é um processo mais dinâmico que envolve a ação de enzimas específicas, como a *ten-eleven translocation* (TET) que é central nesse processo. As enzimas TET oxidam os grupos metila das 5mCs e os convertem em hidroximetilcitosina (5hmC). Estas

formam intermediários que eventualmente levam à remoção completa do grupo metila (TAHILIANI et al., 2009).

Anomalias na regulação epigenética podem levar a padrões aberrantes de (des)metilação e contribuir para a progressão tumoral. Sabe-se que alterações no padrão de desmetilação do DNA estão associadas a várias doenças, incluindo câncer (MOORE; LE; FAN, 2013).

A identificação dos locais das 5mCs no genoma pode desvendar os distúrbios epigenéticos e subsequentes mecanismos subjacentes a uma série de doenças, e assim contribuir para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas direcionadas que visam reverter essas metilações prejudiciais (RAULUSEVICIUTE; DRABLØS; RYE, 2020).

2.1.2 Modificações das histonas

As histonas são proteínas em torno das quais o DNA se enrola e se compacta em formas as cromatinas, estruturas estas essenciais para o ajuste do DNA no espaço nuclear. A estrutura da cromatina não é estática, sofre impacto significativo por meio de modificações químicas, como acetilação, metilação, fosforilação, ubiquitinação, entre outras (JONES; ISSA, 2016).

Os processos de (des-)acetilação das histonas, mediados pelas enzimas histona acetiltransferases (HATs) e histona desacetilases (HDACs), desempenham um papel fundamental na dinâmica da cromatina e, por conseguinte, na regulação da transcrição gênica (SWYGERT; PETERSON; CHROMATIN, 2014). A acetilação das histonas, catalisada pelas HATs, tende a relaxar (afrouxar) a estrutura da cromatina e tornar regiões do DNA mais acessíveis aos fatores transcricionais, neutraliza as cargas elétricas positivas das cadeias laterais das lisinas presentes nas caudas das histonas. Por outro lado, a remoção dos grupos acetila das histonas, catalisada pelas HDACs, promove a

condensação da cromatina e inibição da transcrição gênica (KOUZARIDES, 2007). Há quatro classes principais de HDACs, I (HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC8); IIa (HDAC4, HDAC5, HDAC7, HDAC9) e IIb (HDAC6, HDAC10); III (sirtuínas) e IV (HDAC11). Essa classificação baseia-se na homologia com proteínas em leveduras, padrões de expressão e localização celular (SWYGERT; PETERSON; CHROMATIN, 2014). Alterações nas atividades de HDACs estão associadas a várias doenças, especialmente, o câncer. A desregulação epigenética, como a hiperatividade de HDACs, pode levar a padrões aberrantes de expressão gênica e contribuir para a progressão tumoral (AYDIN; KALKAN, 2020).

A adição de grupos metila nas histonas, catalisada pelas histonas metiltransferases (HMTs), compactam a estrutura da cromatina. Por outro lado, a desmetilação pelas histonas desmetilases (HDMs) tende a afrouxar a afrouxar sua estrutura (AYDIN; KALKAN, 2020). Essas enzimas têm a capacidade de modificar os resíduos de aminoácidos localizados nas caudas das histonas (SWYGERT; PETERSON; CHROMATIN, 2014). A regulação da estrutura da cromatina (afrouxamento e compactação) é altamente dinâmica e complexa (KAYPEE et al., 2016).

A fosforilação das histonas ocorre nos resíduos de serina e treonina e estão associadas à abertura e à regulação da atividade transcricional (ROSSETO, 2012).

Tais mudanças na estrutura da cromatina desempenham papel crucial na regulação epigenética, pois influencia na (des-)compactação da cromatina, uma vez que em regiões compactadas do DNA, a transcrição gênica é reprimida devido à pouca acessibilidade de suas regiões regulatórias. Em contrapartida, em estrutura mais relaxada da cromatina, os genes tornam-se mais acessíveis e podem ser transcritos com mais

facilidade. Dessa forma, as modificações nas histonas controlam quais genes são ativados ou desativados em um dado momento do contexto celular (KLHAN, THANGUE, SPICE, 2019; JONES; ISSA, 2016).

As alterações pós-traducionais das histonas desempenham um papel crucial na regulação do crescimento e desenvolvimento celular. Essas modificações impactam uma variedade de processos biológicos, incluindo o controle do ciclo celular, replicação, resposta ao dano do DNA, sinalização celular, vias metabólicas e expressão gênica (SHANMUGAM et al., 2018). A compreensão dessas modificações fornece *insights* valiosos sobre a dinâmica celular e destaca seu potencial como biomarcadores e alvos terapêuticos no contexto do tratamento do câncer (KAYPEE et al., 2016).

2.1.3 MicroRNAs

Os microRNAs (miRNAs) são moléculas de RNA relativamente pequenas e não codificantes que atuam em uma etapa pós-transcricional ao se emparelharem especificamente com sequências complementares presentes nos RNAs mensageiros (mRNAs). O emparelhamento miRNA-mRNA interfere e inibe o processo de tradução, além de desencadear uma série de eventos que podem levar à degradação do mRNA. Portanto, a ação dos miRNAs resulta em uma redução do nível de expressão da proteína codificada por aquele mRNA específico (PORTELA; ESTELLER, 2010).

A capacidade dos miRNAs em silenciar seletivamente o processo da tradução mostra seu papel fundamental na regulação finamente sincronizada da expressão gênica. Isto permite que as células ajustem suas respostas a estímulos variados, como estresse celular, desenvolvimento e diferenciação. Em última análise, os miRNAs contribuem para a homeostase e funcionalidade dos organismos (RAULUSEVICIUTE; DRABLØS; RYE, 2020).

Os miRNAs são expressos por meio das etapas de (i) transcrição do gene de miRNA, (ii) processamento nuclear, (iii) transporte ao citoplasma e (iv) processamento citoplasmático (BARTEL, 2004).

2.1.4 Ubiquitinação

A ubiquitinação (modificação epigenética) é um processo pós-traducional altamente regulado e dinâmico catalisada por uma série de isoenzimas, as ubiquitina ligases, que conjugam moléculas de ubiquitina às proteínas-alvo (KOYAMA, 2012).

As proteínas podem ser ubiquitinadas com diferentes cadeias de ubiquitina em vários locais e resultar em efeitos variados. Assim, a ubiquitinação faz parte do sistema de regulação da expressão gênica que mantém a homeostase celular e é fundamental para diversos processos biológicos, como degradação de proteínas indesejadas, divisão celular e resposta ao estresse (PEREIRA, 2012; PORTELA; ESTELLER, 2010).

O processo da ubiquitinação está envolvido na regulação dos níveis, localização e atividade das proteínas intracelulares. Proteínas conjugadas com ubiquitinas são reconhecidas e degradadas pelo proteassoma, um complexo proteico responsável por degradar proteínas não mais necessárias ou danificadas (KOYAMA, 2012; PEREIRA, 2012). Além disso, a ubiquitinação pode sinalizar a internalização de proteínas de membrana celular e direcioná-las para compartimentos celulares específicos, como o núcleo. Também desempenha um papel na modulação da atividade enzimática e na regulação da expressão gênica (KOYAMA, 2012).

3 MECANISMOS EPIGENÔMICOS E EPIGENÉTICOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS

Os mecanismos epigenômicos desempenham papel significativo no

desenvolvimento de várias doenças, pois as modificações epigenéticas (mutações epigenéticas ou epimutações) provocam alterações na estrutura da cromatina e na expressão gênica. Em consequência, podem levar à ativação inadequada ou à desativação de genes, mutações gênicas e rearranjos cromossômicos que influenciam na expressão gênica de maneira a contribuir para a perda da homeostase genômica e consequente prejuízo ao organismo (PETRONIS, 2010).

As variações epigenéticas são influenciadas por fatores externos (estresse e nutrição) e internos (mutação gênica e envelhecimento). Os mecanismos que orquestram essas mudanças epigenéticas envolvem modificações de histonas, metilação do DNA, desregulação dos miRNAs e interações com proteínas ou ácidos nucleicos (YANG; YANG; WANG, 2021). Essas desregulações epigenéticas podem impactar várias vias celulares (EMT, sinalização Hippo, via p53 e sinalização AMPK) e senescência celular e culminar em mutações gênicas e desenvolvimento de câncer (BOUYAHYA et al., 2022).

O envelhecimento está associado a mudanças epigenéticas, como perda de metilação do DNA que ocasiona o desenvolvimento de doenças relacionadas à idade, como as neurodegenerativas e cardiovasculares (GAVIN; SHARMA, 2010).

Doenças neuropsiquiátricas, como autismo e esquizofrenia, podem ser consequências de alterações epigenéticas que afetam a expressão de genes associados à função cerebral (STENZ et al., 2019).

Genes imprintados têm padrões específicos de metilação e expressão, conforme a origem parental. Mudanças nesses padrões podem levar a distúrbios de crescimento e desenvolvimento, como as síndromes de Beckwith-Wiedemann, Silver-Russell, Prader-Willi e Angelman (BURSTEIN, 2017). Esse

mecanismo é conhecido como desregulação da expressão de genes imprintados (WAYE; CHENG, 2017). Devido ao seu papel crucial nas vias relacionadas ao crescimento, as mutações epigenéticas desempenham papel importante nos estágios iniciais da neoplasia e têm sido cada vez mais reconhecidas como característica distintiva do câncer (PARK, 2019).

O câncer é caracterizado pela desregulação de vias importantes que controlam processos celulares como reparo do DNA, sobrevivência celular, proliferação e morte (BENNETT et. al, 2018). A transformação celular, progressão tumoral e metástase são coordenadas por uma intrincada rede de interações em que mutações genômicas e epigenômicas, especialmente em oncogenes e genes supressores de tumor, juntamente com fatores ambientais, induzem a malignidade e a tumorigênese. A complexidade e a natureza multifatorial do câncer representam desafios significativos para diagnóstico e tratamento (YAMADA, 2018).

O conhecimento dos fundamentos epigenéticos tem revolucionado o campo do desenvolvimento dos vários tipos de câncer na era pós-genômica, uma vez que mutações epigenéticas podem afetar a regulação de genes envolvidos na proliferação, diferenciação celular e supressão de tumores (PARQUE; HAN, 2019). Além disso, as epimutações oferecem novos alvos para a terapia anticâncer (SOGABE et. al, 2018).

A hipermetilação em regiões promotoras de genes pode levar à supressão da expressão gênica, inclusive de genes supressores de tumores e contribuir para o desenvolvimento de câncer e outras doenças (PARQUE; HAN, 2019).

A desregulação das metiltransferases de histonas está associada a diversas doenças, incluindo câncer (PORTELA; ESTELLER, 2010). A hipocetilação de histonas é outro mecanismo epigenômico associado ao

desenvolvimento de doenças, pois esta situação resulta em cromatina com estrutura mais compacta, o que dificulta a transcrição gênica, leva à redução da expressão de genes importantes para a função celular e está associada a doenças metabólicas e neurológicas (GAVIN; SHARMA, 2010).

Modificações epigenéticas que afetam os níveis de expressão de miRNAs estão envolvidas em doenças como câncer e doenças cardiovasculares (PORTELA; ESTELLER, 2010).

A compreensão dos mecanismos epigenômicos e epigenéticos é crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas voltadas para a correção ou manipulação das alterações associadas a várias condições patológicas (CARTRON; CHERAY; BRETAUDEAU, 2020).

4 REPROGRAMAÇÃO EPIGENÉTICA E TERAPIA MEDICAMENTOSA DO CÂNCER

A mudança da paisagem epigenética e as alterações genéticas conferem à célula fenótipo distinto capaz de desencadear a carcinogênese, seguida de tumorigênese (SHARMA; KELLY; JONES, 2010).

As rupturas epigenéticas têm consequências significativas para diversos processos fisiológicos e patológicos devido à perda da modulação da expressão gênica e estabilidade cromossômica (SALARINIA; PEYVANDI, 2016). A identificação dos distúrbios epigenéticos implica na compreensão da malignidade, prognóstico, prescrição de tratamentos e monitoramento mais eficazes, uma vez que a variação epigenética de cada tipo de câncer, e até mesmo de cada paciente, pode ser crucial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas na era da medicina de precisão (DUGGER; PLATT; GOLDSTEIN, 2018; SALARINIA; PEYVANDI, 2016).

Ao contrário das mutações

genéticas, as epimutações são potencialmente reversíveis e apresentam grande plasticidade, pois o epigenoma pode ser reprogramado. A capacidade de reprogramar o epigenoma e modificar a paisagem celular representa uma nova e promissora estratégia terapêutica por meio de drogas epigenéticas (epifármacos ou epidrogas) (JONES; BAYLIN, 2016).

4.1 Epifármacos (ou epidrogas) e mecanismos de ação

Historicamente, a pesquisa em epidrogas tem ganhado destaque nas últimas décadas. A compreensão das modificações epigenéticas, como a metilação do DNA e modificações das histonas, leva ao reconhecimento do papel crucial dessas mudanças na expressão gênica e na saúde. A busca por epidrogas envolve a identificação de alvos epigenéticos, a descoberta de compostos químicos que afetam esses alvos e a avaliação rigorosa de sua eficácia e segurança (RAULUSEVICIUTE; DRABLØS; RYE, 2020).

Os epifármacos são compostos químicos capazes de alterar as epimutações da estrutura do DNA e da cromatina (SALARINIA et al., 2016), principalmente pela regulação das enzimas necessárias para a modulação do estabelecimento e manutenção das modificações epigenéticas fisiológicas por meio da reativação de genes supressores de tumor e reparo de DNA epigeneticamente silenciados (JONES; ISSA, 2016). Têm o potencial de reverter alterações epigenéticas anômalas associadas a várias condições, como câncer, doenças metabólicas e neurodegenerativas (BOUYAHYA et al., 2022; FURTADO et al., 2019).

A estratégia principal das epidrogas atuais é a inibição das DNMTs e HDACs. Essas substâncias têm repercussões na regulação de processos fisiológicos e patológicos, sendo que as modificações epigenéticas resultantes têm o potencial de controlar a expressão

genética de maneira temporal e espacial (SALARINIA et al., 2016). O direcionamento preciso das marcas epigenéticas apresenta considerável promessa ao fornecer biomarcadores moleculares úteis para diagnóstico e opções terapêuticas no tratamento do câncer. Isso é especialmente relevante, pois essas marcas estão intimamente ligadas ao tipo de tumor, estágio da doença e variação genética individual (polimorfismo genético), ou seja, alinha-se com os princípios da medicina personalizada (farmacogenética) (JONES; ISSA, 2016).

Estudos realizados *in vitro* evidenciam as extensas implicações na regulação de genes supressores de tumor e enzimas de reparo de DNA (ALCAZAR et al., 2012). Tem-se reconhecido o potencial das combinações de drogas epigenéticas em ensaios *in vitro* e clínicos, particularmente para o tratamento quimioterápico (HSU et al., 2016; PAN et al., 2016). Além disso, tem-se observado que a terapia epigenética está associada a processos como diferenciação celular, parada do ciclo celular, morte celular, metabolismo energético e outros que envolvem uma ampla gama de genes e proteínas (STABERG et al., 2017; WASSIM; CHOPRA, 2016). Características estas, fundamentais do desenvolvimento, evolução, sobrevivência e regulação de tipos específicos de câncer (HANAHAN; WEINBERG, 2011).

Diversas terapias epigenéticas têm recebido aprovação do órgão governamental norte americano, *Food and Drug Administration* (FDA), e estão sendo empregadas no tratamento do câncer. Entretanto, há constante estudos de desenvolvimento de novos compostos de epidrogas inibidoras das HDACs e DNMTs para posteriores estudos pré-clínicos (*in vitro* e *in vivo*) e clínicos (fases I, II, III e IV) para melhor compreensão de sua citotoxicidade, parâmetros farmacológicos e mecanismos de ação (CARTRON; CHERAY; BRETAUDEAU, 2020; FURTADO et al., 2019). A maioria das

investigações relacionadas a drogas epigenéticas está centrada na detecção, tratamento e prognóstico do câncer. Dentre as epidrogas aprovadas pelo FDA incluem-se (i) azacitidina + decitabina (leucemia mielóide aguda), (ii) panobinostat + bortezomibe + dexametasona (mieloma múltiplo), ácido valpróico (distúrbios neurológicos antidepressivos), entre vários outros (FURTADO et al., 2019).

A maioria dos compostos aprovados pelo FDA, inclusive a primeira epidroga aprovada para o tratamento do câncer (ácido hidroxâmico suberoilânida), pertence à categoria de inibidores de histona desacetilases (HDACi). Dentre os principais princípios ativos destes são os ácidos hidroxâmicos (linfoma cutâneo de células T); panobinostat e belinostat (mieloma múltiplo) e romidepsin (linfoma) (COIFFIER et al., 2014). Os mesmos têm mostrado resultados promissores em termos de seletividade e toxicidade (YAZBECK, 2015).

O desenvolvimento de estratégias terapêuticas que envolvem a descoberta de epidrogas capazes de restaurar a paisagem epigenética normal, principalmente do epigenoma do câncer, é um campo em crescimento (SALARINIA; PEYVANDI, 2016).

4.1.1 Emprego da nanotecnologia na utilização de epidrogas

A instabilidade, toxicidade e efeitos colaterais indesejados dos epifármacos representam obstáculos significativos para seu sucesso em tumores sólidos (ROBERTI; VALDES; FRAGA, 2019). A nanotecnologia surge como uma abordagem capaz de direcionar terapias de maneira direta e seletiva às células cancerígenas e proporciona administração mais segura e eficaz dos epifármacos. Além disso, a aplicação da nanotecnologia no câncer tem o potencial de reduzir a toxicidade sistêmica, aprimorar a farmacocinética e direcionar a entrega seletiva de medicamentos anticâncer aos

tumores (ROBERTI; VALDES; FRAGA, 2019). A entrega nanoestruturada, baseada em princípios epigenéticos, demonstra potencial para aumentar a apoptose e interferir na proliferação e migração celular (ZHANG, 2023).

Novas abordagens na nanotecnologia para atingir células tumorais e modular o microambiente tumoral no câncer de mama se baseia em nanopartículas camufladas por membrana, disfarçadas como exossomos, albumina e lactoferrina (ROBERTI; VALDES; FRAGA, 2019).

A nanomedicina também pode ser empregada para superar a baixa eficácia da terapia em tumores resistentes ao tratamento, combinando-a com epidrogas de nova geração (ROBERTI; VALDES; FRAGA, 2019). Essa perspectiva sugere que as aplicações da nanotecnologia na medicina proporcionam novas oportunidades para aprimorar a eficácia da terapia, melhorar a estabilidade e solubilidade dos medicamentos, ao mesmo tempo que minimizam efeitos colaterais indesejados (ZHANG, 2023).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A perspectiva farmacêutica em relação à epigenética é altamente promissora e oferece possibilidades no desenvolvimento de tratamentos mais direcionados e personalizados para uma variedade de doenças. O entendimento crescente dos mecanismos epigenéticos abre caminho para o desenvolvimento de epidrogas que visam modular as alterações epigenéticas e resultar em terapias mais precisas e eficazes, ao atingir alvos específicos para tratar doenças.

A conformidade aos alvos específicos oferta uma abordagem potencialmente personalizada para o tratamento de doenças. Ao analisar o perfil epigenético de um indivíduo, é possível escolher tratamentos específicos que melhor se adequem às suas necessidades e características genéticas.

Doenças neuropsiquiátricas, câncer e outras condições complexas podem ser influenciadas por alterações epigenéticas. Epidrogas podem fornecer estratégias de tratamento mais precisas e direcionadas ao se considerar os aspectos multifatoriais dessas doenças.

A pesquisa em epigenética tem revelado novos alvos terapêuticos previamente desconhecidos e ampliado o escopo das possibilidades farmacêuticas. Porém, embora promissora, a pesquisa em epidrogas também enfrenta desafios, como a identificação de alvos confiáveis, a garantia de eficácia e segurança, bem como a necessidade de compreender melhor os efeitos em longo prazo.

As perspectivas para epidrogas são promissoras. Com o avanço contínuo na compreensão da epigenética e na tecnologia de triagem de compostos químicos, é possível que novas epidrogas sejam identificadas e desenvolvidas. Terapias personalizadas baseadas no perfil epigenético de um indivíduo podem se tornar uma realidade. No entanto, desafios permanecem, incluindo a seleção de alvos adequados e a garantia de segurança e eficácia.

REFERÊNCIAS

- AYDIN, C.; KALKAN, R. Cancer treatment: an epigenetic view. *Glob Med Genet.*, v. 7, p. 3-7, 2020. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1713610>>. Acesso em: 3 ago. 2023.
- BIRD, A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes & Development*, v. 16, n. 1, p. 6-21, 2002. doi: 10.1101/gad.947102.
- CARTRON, P. F.; CHERAY, M.; BRETAUDEAU, L. Epigenetic protein complexes: the adequate candidates for the use of a new generation of epidrugs in personalized and precision medicine in

cancer. *Epigenomics*, v. 12, n. 2, p. 171-177, 2019. doi:10.2217/epi-2019-0169.

FURTADO, C. L. M. et al. Epidrugs: targeting epigenetic marks in cancer treatment. *Epigenetics*, v. 14, n. 12, p. 1164-1176, 2019. doi: 10.1080/15592294.2019.1640546.

GAVIN, D. P.; SHARMA, R. P. Histone modifications, DNA methylation, and schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.*, v. 34, n. 6, p. 882-888, 2010. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.10.010.

GJALTEMA, R. A. F.; ROTS, M. G. Advances of epigenetic editing. *Current Opinion in Chemical Biology*, v. 57, p. 75-81, 2020. doi: 10.1016/j.cbpa.2020.04.020.

ILANGO, S. et al. Epigenetic alterations in cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)*. v. 25, n. 6, p. 1058-1109, 2020.

JONES, P. A.; BAYLIN, S. B. The epigenomics of cancer. *Cell*, v. 128, p. 683-692, 2007.

JONES, P. A.; BAYLIN, S. B. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet*, v. 3, p. 415-428, 2002. doi: 10.1038/nrg816.

JONES, P. A., ISSA, J. P. J. DNA Methylation and Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 22, n. 22, p. 4632-4642, 2016. doi: 10.1200/JCO.2004.07.078).

KOYAMA, F. C. Caracterização de putativo receptor serpentina e estudos sobre a implicação do sistema de ubiquitina/proteossomo na modulação do ciclo celular de *Plasmodium falciparum* [thesis]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas; 2012. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42135/tde-20092012-093053/en.php>>. Acesso em: 11 out. 2023.

NEBBIOSO, A. et al. Cancer epigenetics: Moving forward. *PLOS Genetics*, v. 14, n. 6, e1007362, 2018. doi: 10.1371/journal.pgen.1007362.

PARQUE, J. W.; HAN, J. W. Targeting epigenetics for cancer therapy. *Arch. Pharm. Res.*, v. 42, p. 159-170, 2019. doi: 10.1007/s12272-019-01126-z.

PEREIRA, S. F. O papel da ubiquitinação na degradação da conexina em hiperglicemia Trabalho final de mestrado integrado em Medicina, área científica de Biologia Celular, apresentada á Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. 2012. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10316/43482>>. Acesso em: 11 out. 2023.

PETRONIS, A. Epigenetics as a unifying principle in the aetiology of complex traits and diseases. *Nature*, v. 465, n. 7299, p. 721-727, 2010. doi: 10.1038/nature09230.

PORTELA, A.; ESTELLER, M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol.*, v. 28, p. 1057-1068, 2010. doi: 10.1038/nbt.1685.

RAULUSEVICIUTE, I.; DRABLØS, F.; RYE, M. B. DNA hypermethylation associated with upregulated gene expression in prostate cancer demonstrates the diversity of epigenetic regulation. *BMC Med Genomics*, v. 13, p. 6, 2020. doi: 10.1186/s12920-020-0657-6.

RIUS, F. E. Mudanças no padrão de metilação do DNA na progressão do melanoma, UNIFESP, 2020.

STENZ, L. et al. Intergenerational Transmission of DNA Methylation Signatures Associated with Early Life Stress. *Current Genomics*. 2019. Disponível em: <<https://www.eurekaselect.com/article/87631>>. Acesso em: 10 out. 2023.

WAYE, M. M. Y.; CHENG, H. Y. Genetics and epigenetics of autism: A Review.

Psychiatry Clin. Neurosci., v. 72, p. 228-244, 2017. doi: 10.1111/pcn.12606.