

# IMPACTOS DA EPIGENÉTICA NAS DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS

Data de aceite: 02/09/2023

### **Ruan Sousa Soares**

Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

### **Gabryelle Steffanie Vaz Messias**

Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

### **Marco Antônio Furtado Pains**

Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

### **Rodrigo Soares de Andrade**

Docente do curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

A epigenética é um campo de estudos que investiga as modificações genômicas sem que ocorram alterações nas sequências de ácido desoxirribonucleico (DNA). (COSTA, 2013). Os mecanismos epigenéticos se baseiam, sobretudo, na expressão gênica, ou seja, alterações que ocorrem na estrutura da cromatina e, por conseguinte possibilitam que a célula assumira uma nova maquinária funcional (LEITE E COSTA, 2017).

Os mecanismos epigenéticos mais conhecidos destacam-se o processo de metilação do DNA, modificação de histonas e ação de ácido ribonucleico (RNA) não codificados (VIEIRA *et al*, 2021). Dentro dos estudos da epigenética voltados para a compreensão de seu impacto no desenvolvimento de doenças crônicas, como o câncer em geral, o mecanismo com maior destaque é a metilação, no qual ocorre a adição de um radical metil (CH<sub>3</sub>) no carbono 5 de citosina, geralmente seguida por guanina (dinucleotídeo CpG), catalisada por enzimas do DNA metiltransferase (LEWANDOWSKA & BARTOSZEK, 2011).

As alterações moleculares responsáveis pela modulação da expressão gênica recebem a denominação de epimarcas (CARDOSO *et al*, 2018). Desse modo, essas epimarcas atuam diretamente no ciclo celular, no metabolismo celular e na conformação funcional da célula. Logo, quando se analisa a influência da

epigenética no desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis é evidente que tais mecanismos moleculares possuem importante papel no processo fisiopatológico de muitas patologias, como a diabetes, o câncer, e a hipertensão arterial (VIEIRA *et al*, 2021).

Nas últimas décadas, houve um aumento significativo das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT's), isso faz com que haja a necessidade de desenvolvimento de novas linhas de pesquisa acerca do tema. Nesse sentido, diversas áreas das ciências biomédicas estão se dedicando para compreender essa nova conformação estrutural, assim como também desenvolver novas técnicas para o tratamento e o manejo dessas patologias. Logo, com o avanço do conhecimento no que diz respeito às DCNT's será possível realizar tratamentos menos invasivos e garantir uma melhor qualidade de vida e longevidade para o paciente portador de alguma DCNT's (MALTA, MORAIS NETO e SILVA JUNIOR, 2022).

Sendo assim, então, a epigenética representa um campo de estudos promissor para o desenvolvimento de novas técnicas de manejo dos pacientes portadores de DCNT's, aliado a isso os estudos mais atuais nessa área de pesquisa tem possibilitado a compressão de mecanismos fisiopatológicos que até então não eram totalmente explicados pelas teorias clássicas (AZEVEDO *et al*, 2015).

As principais técnicas de terapias epigenéticas que apresentam sucesso clínico envolvem inibidores de *METTL3*, um regulador da proliferação de células hematopoiéticas; inibidores de proteínas oncogênicas reguladoras de genes e a metilação do DNA, uma técnica que atua em dinucleotídeos CpG, união de uma citosina a uma guanina por uma ligação tipo fosfodiéster na mesma fita de DNA, e afeta o controle; e a regulação da transcrição para evitar a proliferação de células cancerígenas (GOWDA, 2020).

## **EPIGENÉTICA E OBESIDADE: COMO A EPIGENÉTICA PODE CONTRIBUIR PARA O DESENVOLVIMENTO DA OBESIDADE E SUAS COMPLICAÇÕES DE SAÚDE**

### **• OBESIDADE E MODULAÇÃO EPIGENÉTICA**

De acordo com Cuevas-Sierra (2019), com uma prevalência crescente, especialmente nos países do mundo ocidental, a obesidade é resultado de uma interação entre suscetibilidade genética, dieta, epigenética, metagenômica e meio ambiente, formando assim, um conjunto complexo de fatores que, em conjunto, culminam para a modulação do organismo favorecendo a presença dessa comorbidade.

A análise da ontologia genética foi realizada para elucidar seu papel na obesidade e mostrou que enquanto genes (identificados como os principais responsáveis pela manutenção das funções celulares) tiveram um padrão de expressão gênica constante

em tecidos, genes discordantes (críticos para tecidos específicos funções) tinham padrões epigenéticos e de transcrição distintos (STOLS-GONÇALVES et al, 2019).

Ainda de acordo com Stols-Gonçalves (2019), embora não houvesse associação significativa entre a metilação do DNA dos leucócitos no sangue e adiposidade, os perfis de metilação do DNA do tecido adiposo foram associados a medidas de adiposidade, incluindo gordura localizada centralmente, distribuição de gordura corporal e índice de massa corporal, reforçando o conceito de que os padrões de metilação do DNA específicos do tecido influenciam a regulação do tecido adiposo na obesidade humana, sendo esse um dos possíveis fatores que provocam a obesidade, pois a metilação do DNA vem a ser a modificação epigenética melhor caracterizada e conhecida como um mecanismo de silenciamento.

Levando em consideração o que foi descrito em Stols-Gonçalves (2019), que os mamíferos possuem dois tipos de tecido adiposo: tecido adiposo branco (TAB) que funciona como armazenamento de energia e tecido adiposo marrom (TAM) como um importante local de termogênese. Um estudo em camundongos que foram expostos ao frio revelou confirmou a noção de que o TAB inguinal do roedor é o tecido adiposo depósito mais propenso a escurecimento. Um aumento do nível transitório de expressão de dedo de zinco (*Zic1* mRNA) foi encontrada durante o processo de escurecimento precoce. Embora a metilação geral do DNA não parecia estar relacionado com a expressão deste gene, uma marca de histona *H3K9me* repressiva foi encontrada como uma possível causa epigenética característica envolvida nos estágios iniciais deste branco para marrom.

## • METABÓLITOS DERIVADOS DA MICROBIOTA INTESTINAL, EPIGENÉTICA E OBESIDADE

Diversas evidências sugerem que a microbiota intestinal está envolvida no desenvolvimento da obesidade e comorbidades associadas. Foi relatado que a composição da microbiota intestinal difere em indivíduos obesos e magros, sugerindo que a disbiose da microbiota pode contribuir para mudanças no peso corporal. A microbiota intestinal pode ser modulada positiva ou negativamente por diferentes estilos de vida e fatores dietéticos. Curiosamente, interações complexas entre fundo genético, microbiota intestinal e dieta também foram relatadas em relação ao risco de desenvolver obesidade e características da síndrome metabólica. Além disso, os metabólitos microbianos podem induzir modificações epigenéticas (ou seja, alterações na metilação do DNA e na expressão de micro-RNA), com implicações potenciais para o estado de saúde e suscetibilidade à obesidade. Além disso, produtos microbianos, como ácidos graxos de cadeia curta ou proteínas de membrana, podem afetar o metabolismo do hospedeiro regulando o apetite, lipogênese,

gliconeogênese, inflamação e outras funções (CUEVAS-SIERRA et al, 2019).

No intestino humano, a microbiota é composta principalmente por quatro filos: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* e *Proteobacteria*. Porém, além das bactérias, as fezes também contêm vírus, fungos, e células epiteliais intestinais humanas, e acredita-se que todas desses componentes conduzem a composição geral do microbioma. Nesse sentido, metabólitos derivados da microbiota intestinal ou alimentos consumidos podem influenciar mecanismos epigenéticos que contribuem para doenças humanas, incluindo obesidade e resistência à insulina. O butirato, por exemplo, é um ácido graxo de cadeia curta (SCFA) que é a principal fonte de combustível para os enterócitos do cólon, influenciando assim a homeostase intestinal. O butirato também inibe a histona desacetilase 3 (*HDAC3*), uma enzima que modula a acetilação de histonas em células epiteliais intestinais afetando assim o controle metabólico (STOLS-GONÇALVES et al, 2019).

#### • EFEITOS DIETÉTICOS DA MODULAÇÃO EPIGENÉTICA

A partir da análise de Nágera (2019), a nutrição exerce seu efeito sobre os marcadores epigenéticos desde o início vida. Em comparação com seus irmãos não expostos à fome, indivíduos que tiveram exposição periconcepcional à fome foram caracterizados por menor metilação do crescimento de insulina gene do fator 2 (*IGF2*) 60 anos depois. Além disso, os filhos de mães que foram expostas à fome no útero tiveram aumento da adiposidade neonatal. Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes podem ser conduzidos por gorduras saturadas sobrecarga ácida, que é conhecida por induzir alterações epigenéticas distintas alterações no tecido adiposo humano. De fato, a metilação do DNA pode prever o aumento de peso em resposta à superalimentação em humanos.

### EPIGENÉTICA E DIABETES MELITUS: COMO AS MUDANÇAS EPIGENÉTICAS AFETAM A REGULAÇÃO DA GLICOSE NO SANGUE E CONTRIBUEM PARA O DIABETES TIPO 2

Em Nágera (2019) que as modificações epigenéticas podem ser causadas por alterações na metilação do DNA, modificações nas proteínas histonas, remodelação da cromatina e proteínas baseadas em RNA mecanismos, como RNAs não codificantes.

#### • EPIGENÉTICA, MICROBIOTA E DM2

De fato, a associação entre a metilação do DNA e o *Diabetes Mellitus* Tipo 2 (DM2) foi relatado repetidamente nos últimos anos. Para exemplo, realizou-se uma análise de metilação de DNA em todo o genoma de ilhotas pancreáticas humanas colhidas de doadores com e sem DM2. Os autores selecionaram genes diferencialmente metilados

para análise funcional de insulina e glucagon in vitro usando células  $\beta$  e  $\alpha$  clonais nas quais genes foram silenciados ou superexpressos (STOLS-GONÇALVES et al, 2019).

Segundo Stols-Gonçalves et al, (2019), foram identificados 853 genes únicos com metilação diferencial do DNA, que incluiu 17 genes previamente identificados no GWAS como afetando o risco de DM2, como *TCF7L2*, *THADA*, *KCNQ1*, *FTO* e *IRS1*. Isso reforça a ideia de que mecanismos genéticos e epigenéticos podem interagir para afetar a função das células Beta-pancreáticas, causando o desenvolvimento de DM2.

Em situações de alimentação inadequada do ponto de vista da qualidade e aporte de nutrientes, pode afetar negativamente a resistência insulínica do recém-nascido, induzindo um perfil pré-diabético desde o início e provavelmente na fase fetal. Citando Hales e Barker, González (2019) refere-se ao fato de que se um feto cresce em condições intrauterinas subótimas, ele adotará estratégias no desenvolvimento de órgãos e realizará mudanças metabólicas que maximizam as oportunidades de sobrevivência pós-natal. Essas adaptações são prejudiciais à saúde se ao longo da vida receberem nutrição adequada ou excessiva por um período prolongado, pois aumentam o risco de obesidade, DM, hipertensão e hipercolesterolemia.

Em Nájera (2019) é discutido que os bebês dentro do útero de uma mulher com restrição de nutrientes devem se adaptar à pouca glicose que entra em seu corpo, e fazem isso dividindo o substrato energético nos órgãos que ocupam maior desenvolvimento durante a gravidez (cérebro e coração), portanto, se houver sobrar energia, ela será distribuída entre os demais órgãos, inclusive o pâncreas, portanto não terá um desenvolvimento ideal, nem uma secreção de hormônios adequada. Essa redistribuição de nutrientes e o desenvolvimento incompleto são mudanças fenotípicas pelas quais o feto deve passar para sobreviver tanto no período pré-natal quanto no pós-natal, o que é chamado de programação fetal.

Baseando-se em Nájera (2019), acaba-se por concluir que esse mecanismo de adaptação faz parte da evolução como forma de sobrevivência do organismo, no entanto, os efeitos a longo prazo podem se refletir em patologias como o DM tipo 2. Pode-se concluir que a relação entre a desnutrição materna e o aparecimento do DM em fetos tem como motivo a adoção de várias estratégias para otimizar suas chances de sobrevivência durante o período neonatal.

## **EPIGENÉTICA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES: COMO AS MUDANÇAS PODEM AFETAR A SAÚDE CARDIOVASCULAR E LEVAR A DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

A partir da análise de Nágera (2019), foi constatado que durante a gestação, lactação e primeira infância o organismo depara-se com uma forte interação com as circunstâncias ambientais nas quais o mesmo se encontra, esta fase é denominada de “período crítico do desenvolvimento”. O período crítico do desenvolvimento é marcado por fases de rápida proliferação e diferenciação celular, característica esta que torna o organismo mais sensível a condições adversas impostas a ele. Um dos principais exemplos dessas condições adversas são os desequilíbrios nutricionais, que quando ocorridos nas fases pré e pós-natal, induzem o organismo a uma série de adaptações necessárias à sobrevivência (como já foi discutido).

Segundo Pedroza (2022), trezentos mil homens nascidos entre 1944 e 1945 que foram expostos à uma restrição alimentar severa durante a segunda guerra mundial, conhecida como a “fome holandesa”, relataram que a má nutrição pré e pós-natal relacionou-se com um retardo do crescimento fetal, mortes prematuras e aumentos significativos na incidência de obesidade.

Reforçou-se a teoria de que o ambiente nas fases iniciais do desenvolvimento tinha forte influência na saúde cardiovascular em idades mais tardias e acrescentou que, as chances no aparecimento de doenças cardíacas ateroscleróticas estavam aumentadas no grupo estudado que apresentou melhorias no padrão de vida quando comparado ao grupo que permaneceu em situações menos favoráveis (PEDROZA, 2022).

### **• DESNUTRIÇÃO PROTEICA NO PERÍODO CRÍTICO DO DESENVOLVIMENTO E SUA RELAÇÃO COM AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

Quando imposta nas fases iniciais do desenvolvimento, a desnutrição predispõe à um maior risco de perda da função de diversos tecidos com posterior elevações da pressão arterial e da morbidade cardiovascular. A dieta materna com menores valores proteicos durante a gestação e/ou lactação um dos modelos experimentais mais estudados para avaliação das desordens associadas a danos cardiovasculares (PEDROZA, 2022).

A partir de Nágera (2019), convergiu-se a ideia de que nos estados de carência nutricional, sobretudo crônicos, a ausência de determinados substratos repercute sobre o equilíbrio dinâmico normal, demonstrando uma hierarquia bioquímica, imperceptível quando o organismo se mantém em homeostase. Dentro dessa hierarquia, destacam-se as proteínas, devido à sua importante participação nas estruturas de órgãos e tecidos e de sua atuação na síntese enzimática, assim como de hormônios proteicos, sendo elas

classificadas como macromoléculas imprescindíveis a homeostase metabólica

Em Pedroza (2022), é descrito que observaram que uma redução global moderada da dieta em ratas grávidas elevou a pressão arterial diastólica, sistólica e média em filhotes adultos, tanto em machos quanto em fêmeas, além disso, seus resultados mostram mudanças na função vascular da artéria periférica. Avaliando o efeito uma dieta materna com baixo teor de proteína no tecido cardíaco de animais aos 100 dias de vida, identificaram uma redução capacidade de fosforilação oxidativa mitocondrial acompanhado de estresse oxidativo e menores atividades enzimáticas metabólica.

## EPIGENÉTICA E CÂNCER

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2022), o câncer é um grupo de doenças que podem afetar todo o corpo, sendo caracterizadas pela rápida divisão mitótica de células anormais que poderão ou não se espalhar para outros órgãos. A epigenética é um dos fatores que pode influenciar essa patologia, destacando-se os mecanismos de metilação do DNA, a modificação das histonas e a regulação por microRNAs (BISWAS E MALLIKARJUNA RAO, 2017). A relação entre câncer e epigenética é de extrema importância para o desenvolvimento de novos tratamentos, bem como para mudanças de hábitos de vida que podem prevenir o surgimento de diferentes tipos de câncer (OLDEN, K. *et al.*, 2011).

A metilação é definida como a adição anômala de grupos metila ao DNA, o que pode resultar na inativação de genes supressores de tumor. A metilação de ilhas de genes como *TP53*, *CDKN2A*, *BRCA1* e *MLH1* pode levar à instabilidade genômica, desenvolvimento e progressão do câncer (TOMICIC, DAWOOD & EFFERTH, 2021).

Como exemplo pode-se citar a hipermetilação da ilha CpG do gene *BRCA1*, que está frequentemente associada ao câncer de ovário. Por ser um gene supressor de tumor que ajuda a proteger as células contra o crescimento celular descontrolado e a formação de neoplasias, quando está hipermetilada, a atividade do *BRCA1* é inibida, o que pode levar à perda da função do gene. Isso pode levar ao acúmulo de mutações e alterações genéticas que aumentam o risco de desenvolver câncer de ovário. Além disso, a hipermetilação da ilha CpG do *BRCA1* é considerada um importante biomarcador para a detecção e diagnóstico precoces do câncer de ovário (ESTELLER, 2008).

A modificação das histonas, que são estruturas responsáveis por compactar o DNA, refere-se à adição ou eliminação de grupos químicos que podem levar à acetilação, metilação, fosforilação e ubiquitinação do DNA. Além dessas, tem-se a regulação por microRNAs. Eles são pequenos RNAs não codificantes de cerca de 22 nucleotídeos que atuam como oncogenes ou genes supressores de tumor, dependendo do contexto celular

e do gene-alvo. Esses microRNAs podem sofrer por efeitos epigenéticos, tais como a metilação, o que pode contribuir para a progressão do câncer (BISWAS E MALLIKARJUNA RAO, 2017).

A compreensão de todos esses mecanismos epigenéticos não apenas permite que os pesquisadores compreendam melhor o surgimento de doenças cancerígenas, mas também o desenvolvimento de novas técnicas que maximizem o tratamento dos pacientes, como por exemplo os biomarcadores epigenéticos. Uma importante função desses biomarcadores está no fato de se monitorar e prever as respostas aos tratamentos, o que possibilita ações mais pontuais à erradicação da patologia (VILLANUEVA, ÁLVAREZ-ERRICO & ESTELLER, 2020).

De forma resumida, a epigenética desempenha um papel crucial na compreensão e tratamento do câncer, uma vez que afeta a patologia através de diferentes mecanismos, como a metilação do DNA, modificação das histonas e regulação por microRNAs (BISWAS E MALLIKARJUNA RAO, 2017). O conhecimento desses processos é essencial para o desenvolvimento de novas técnicas, como os biomarcadores epigenéticos, que permitem a previsão e monitoramento das respostas aos tratamentos, maximizando sua eficácia na erradicação da patologia. Investigações adicionais na área de epigenética e câncer podem levar a avanços ainda maiores no diagnóstico, tratamento e prevenção dessa doença (KRISTENSEN, NIELSEN & HANSEN, 2009).

## **FATORES DE RISCO EPIGENÉTICOS EM DCNT'S**

Como acima supracitado, doenças como câncer, doenças cardiovasculares, diabetes, obesidade e doenças neurodegenerativas, podem ser influenciadas por uma variedade de fatores, incluindo a poluição do ar, dieta, tabagismo, consumo de álcool, drogas, estresse e exposição a substâncias químicas. Esses fatores podem afetar as transformações epigenéticas especialmente durante a gestação, quando o embrião ou feto está se formando. Essas mudanças podem ter efeitos duradouros no indivíduo e aumentar a probabilidade de desenvolver DCNTs. (SMITH, MILL, 2011).

A restrição de alimentos proteicos em crianças, o consumo de cigarros durante a gravidez, a exposição à nicotina e a ingestão de álcool foram associados a alterações na metilação do DNA (IMAN & ISMAIL, 2017). Outro aspecto importante se baseia no nível de exposição a esses fatores de risco já que, segundo os mesmos autores, o acúmulo de alterações epigenéticas recebidas mediante hereditariedade, aliada aos maus hábitos e exposições podem aumentar a probabilidade de manifestar a patologia (VILLANUEVA, ÁLVAREZ-ERRICO & ESTELLER, 2020).

Por outro lado, um estilo de vida baseado em bons hábitos como a atividade física, o

sono e boa alimentação podem apresentar o efeito inverso, prevenindo o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis bem como colaborando no tratamento de patologias preexistentes (OLDEN, K. *et al*, 2011). Atualmente existem diversos estudos concernentes ao uso de biomarcadores, destacando-se sua utilização no monitoramento de tratamentos, tornando os tratamentos de DCNTs mais efetivos para o paciente (KRISTENSEN, NIELSEN & HANSEN, 2009).

Em resumo, é fundamental compreender a relação entre fatores ambientais e alterações epigenéticas na prevenção e tratamento de doenças crônicas não transmissíveis. Adotar um estilo de vida saudável pode ajudar a prevenir o desenvolvimento dessas patologias, enquanto o monitoramento por meio de biomarcadores pode ser útil para o sucesso do tratamento (SMITH, MILL, 2011; VILLANUEVA, ÁLVAREZ-ERRICO, ESTELLER, 2020).

## CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Como exposto na seção, a epigenética possui efeitos determinantes na manifestação e tratamento de DCNTs. A área da epigenética, por ser recente em termos de estudo, necessita de pesquisas futuras quanto à sua implementação de forma mais ampla na medicina tradicional não apenas para o bem-estar dos pacientes, mas pelo uso menos intenso de tratamentos invasivos. Além disso, a prevenção dessas doenças por meio da construção de bons hábitos de vida poderá evitar a sobrecarga dos sistemas de saúde promovendo melhores atendimentos e indicadores de saúde em um geral.

## REFERÊNCIAS

AZEVEDO, H.;BANDO, S. Y., BERTONHA, F. B.;MOREIRA-FILHO, C. A. . Redes de interação gênica e controle epigenético na transição saúde-doença. **Revista De Medicina**, 2015

BISWAS, S.; MALLIKARJUNA R. C. Epigenetics in cancer: Fundamentals and Beyond. **Pharmacology and Therapeutics**, 2017

CARDOSO, A. L. et al. Epimarcas do cromossomo B de *Astatotilapia latifasciata* e causas e efeitos deste elemento na expressão de genes da maquinaria de metilação do DNA. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, 2017.

CUEVAS-SIERRA A, RAMOS-LOPEZ O, RIEZU-BOJ JI, MILAGRO FI, MARTINEZ JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. **Adv Nutr**, 2019

DE BRITO OLIVEIRA COSTA, E.; PACHECO, C. Epigenética: regulação da expressão gênica em nível transcricional e suas implicações. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, 2013.

ESTELLER, M. Epigenetics in Cancer. **The new england journal of medicine**, 2008

GOWDA, C. et al. Cellular signaling and epigenetic regulation of gene expression in leukemia, **Advances in Biological Regulation**, v. 75, 2020.

IMAM, M. U.; ISMAIL, M. The impact of traditional food and lifestyle behavior on epigenetic burden of chronic disease. **Global Challenges**, 2017.

KRISTENSEN, L. S.; NIELSEN, H. M.; HANSEN, L. L. Epigenetics and cancer treatment. **European journal of pharmacology**, 2009.

LEITE, MICHEL LOPES; COSTA, FABRICIO F.. Epigenômica, epigenética e câncer. **Rev Pan-Amaz Saude**, Ananindeua , 2017 .

LEWANDOWSKA & BARTOSZEK;. DNA methylation in cancer development, diagnosis and therapy—multiple opportunities for genotoxic agents to act as methylome disruptors or remediators. **Mutagenesis**, 2011.

MALTA, D. C.; MORAIS NETO, O. L.; SILVA JUNIOR, J. B..Apresentação do plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2011 a 2022. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, 2022.

OLDEN, K., *et al.* Discovering How Environmental Exposures Alter Genes Could Lead To New Treatments For Chronic Illnesses. **Health Affairs**, 2011

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Cancer. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Acesso em: 26 abr. 2023

PEDROZA, A. A.S. Efeito do treinamento físico moderado sobre os mecanismos epigenéticos, balanço oxidativo e bioenergética mitocondrial induzidos pela desnutrição proteica materna: avaliação das respostas mitocondriais cardíacas. 2022. Tese (Doutorado em Bioquímica e Fisiologia) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022..

RODRÍGUEZ N.G.F; CAMACHO B.F.A, UMAÑA B.C.A. Relación epigenética entre la desnutrición materna y la diabetes mellitus tipo 2 . **Rev.méd.sinerg.** ,2019

SMITH, R.; MILL, J. Epigenetics and Chronic Diseases: An Overview. **Epigenetic Aspects of Chronic Diseases**, 2011.

STOLS-GONÇALVES D, TRISTÃO LS, HENNEMAN P, NIEUWDORP M. Epigenetic Markers and Microbiota/Metabolite-Induced Epigenetic Modifications in the Pathogenesis of Obesity, Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes, and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. **Curr Diab Rep.**, 2019.

TOMICIC, M.T.; DAWOOD, M.; EFFERTH, T. Epigenetic Alterations Upstream and Downstream of p53 Signaling in Colorectal Carcinoma. **Cancers**, 2021

VIEIRA, T. F. B.; DE CARVALHO, P. R.; COSTA, Y. C. M.; SANTANA, F. A. O papel da epigenética e sua relação com estresse oxidativo e Inflamação no processo oncogênico / The role of epigenetics and its relationship between oxidative stress and inflammation in the oncogenic process. **Brazilian Journal of Development**, 2021.

VILLANUEVA, L., ÁLVAREZ-ERRICO, D., & ESTELLER, M. The Contribution of Epigenetics to Cancer Immunotherapy. **Immunology & Cell Biology**, 2020