



## **Interseções entre microbioma, evolução epigenética e imunologia frente às inovações em terapias aplicadas ao tratamento do Câncer**

### **Intersections between microbiome, epigenetic evolution and immunology in the face of innovations in therapies applied to Cancer treatment**

#### **Camilly Victória Campanharo**

Ensino Médio

Instituição: Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Endereço: Av. Fernando Ferrari, 514, Goiabeiras, Vitória - ES, CEP: 29075-910

E-mail: camilly.campanharo@gmail.com

#### **Luiza Poppe Meriguetti**

Ensino Médio

Instituição: Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Endereço: Av. Fernando Ferrari, 514, Goiabeiras, Vitória - ES, CEP: 29075-910

E-mail: luizapoppe@gmail.com

#### **Ana Paula Azevedo Farias**

Ensino Médio

Instituição: Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Endereço: Av. Fernando Ferrari, 514, Goiabeiras, Vitória - ES, CEP: 29075-910

E-mail: afariasanapaula@gmail.com

#### **Bárbara Candida Batista**

Ensino Médio

Instituição: Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Endereço: Av. Fernando Ferrari, 514, Goiabeiras, Vitória - ES, CEP: 29075-910

E-mail: barbaracbatista22@gmail.com

#### **Thalita Martins Senra**

Ensino Médio

Instituição: Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Endereço: Av. Fernando Ferrari, 514, Goiabeiras, Vitória - ES, CEP: 29075-910

E-mail: thalita.senra4@gmail.com

#### **Willian Bergamo de Moura**

Ensino Médio

Instituição: Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Endereço: Av. Fernando Ferrari, 514, Goiabeiras, Vitória - ES, CEP: 29075-910

E-mail: willianbergamo9@gmail.com

**Yasmin Moreto Guaitolini**

Ensino Médio

Instituição: Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Endereço: Av. Fernando Ferrari, 514, Goiabeiras, Vitória - ES, CEP: 29075-910

E-mail: yasminguaitolini@gmail.com

**Débora Dummer Meira**

Doutorado

Instituição: Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Endereço: Av. Fernando Ferrari, 514, Goiabeiras, Vitória - ES, CEP: 29075-910

E-mail: debora.dummer.meira@gmail.com

**RESUMO**

A relação entre câncer e epigenética vêm sendo cada vez mais elucidada em estudos, uma vez que mudanças no padrão de expressão gênica é grandemente associado à iniciação e progressão da carcinogênese e outras doenças. Além disso, o microbioma do hospedeiro influencia substancialmente em processos inflamatórios e na epigenética do organismo, sendo a disbiose também um fator associado à progressão do câncer. Dessa forma, estudos e inovações relacionadas ao melhor direcionamento e entendimento do funcionamento dos padrões epigenéticos de expressão gênica, e como esses fatores estão relacionados ao microbioma particular do hospedeiro, fornecerão melhorias na terapia do câncer e de outras doenças. Por meio de uma revisão bibliográfica do tipo qualitativa, foram selecionados artigos de revisão que discutem a respeito da oncologia e epigenética na atualidade. Ao decorrer deste trabalho, foram abordados fatores relacionados à evolução epigenética do câncer e ao microbioma e imunologia, uma vez que esses temas estão intimamente relacionados entre si e uma abordagem terapêutica baseada nesses aspectos e na biotecnologia irão fornecer subsídios para melhorias para a saúde humana.

**Palavras-chave:** Câncer, epigenética, microbioma.

**ABSTRACT**

The relationship between cancer and epigenetics has been increasingly elucidated in studies, a since changes in the pattern of gene expression are largely associated with initiation and progression of carcinogenesis and other diseases. In addition, the host microbiome substantially influences inflammatory processes and the epigenetics of the organism, dysbiosis is also a factor associated with cancer progression. That way, studies and innovations related to better targeting and understanding of the functioning of epigenetic patterns of gene expression, and how these factors are related to the particular host microbiome, will provide improvements in the therapy of the cancer and other diseases. Through a bibliographic review of the qualitative type, selected review articles that discuss oncology and epigenetics in present. In the course of this work, factors related to the evolution of cancer epigenetics and the microbiome and immunology, as these topics are closely related to each other and a



therapeutic approach based on these aspects and in biotechnology will provide subsidies for improvements to human health.

**Keywords:** Cancer, epigenetics, microbiome.

## 1 INTRODUÇÃO

Antigamente, acreditava-se que o câncer era ocasionado apenas por mutações genéticas. Entretanto, as mudanças epigenéticas têm sido cada vez mais relacionadas como um fator da carcinogênese e progressão do câncer. A expressão gênica é controlada por mecanismos epigenéticos, que são de extrema importância para a ocorrência correta de processos biológicos e a sua desregulação pode ocasionar doenças como o câncer (LEE; KIM, 2021). Além disso, as pesquisas sobre a epigenética e o microbioma humano também evoluíram muito nos últimos anos, porém dificilmente eles são estudados em conjunto. Em adição, o microbioma do hospedeiro pode ser o gatilho ambiental final para a ocorrência de processos epigenéticos, devido a sua localização espacial e capacidade de converter compostos ambientais e derivados da dieta antes de atingirem as células humanas (CARBONERO, 2017). Diferenças na distribuição de bactérias estão associadas a padrões alimentares e isso influencia a exposição do hospedeiro a metabólitos microbianos (HULLAR et al., 2014). Por fim, para o câncer, a evidência é cada vez mais convincente de que a variabilidade polimórfica nos microbiomas entre os indivíduos de uma população pode ter um impacto profundo nos fenótipos do câncer (HANAHAN; WEINBERG, 2011). Diante disso, ao decorrer desta revisão, serão abordados tópicos que relacionam a epigenética e o microbioma humano à iniciação e evolução da carcinogênese, visando ressaltar a necessidade de estudos que abordem conjuntamente essas duas áreas, uma vez que estão intimamente relacionadas entre si. Assim, com um melhor entendimento dos padrões epigenéticos de expressão gênica e microbioma particular do hospedeiro, e com a utilização da biotecnologia, será possível o desenvolvimento de terapias inovadoras para o câncer e outras doenças.



## 2 METODOLOGIA

Foi feita uma revisão bibliográfica do tipo qualitativa, sendo essa realizada por meio das seguintes Bases de Dados: PubMed e Google Acadêmico. Selecionou-se um total de nove (09) artigos científicos para elaboração e construção do estudo. Empregou-se a seguinte palavra-chave: “Oncology AND Epigenetics”. Os critérios de inclusão foram: a) Possuir como temática central a Oncologia e a Epigenética; b) Artigos publicados no período de 2012 a 2022. Enquanto, os critérios de exclusão foram: a) Teses e Dissertações; b) Foram excluídos trabalhos que não compreendiam o tema.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1 EVOLUÇÃO EPIGENÉTICA DO CÂNCER

Com o avanço das pesquisas nas áreas da oncologia e epigenética, descobriu-se que há muitos outros fatores envolvidos na carcinogênese e progressão do câncer além das mutações genéticas. A regulação epigenética da expressão gênica é mediada por várias classes de proteínas, a maior parte possui atividade enzimática, logo, as mutações podem ocasionar desregulação que está relacionada ao surgimento do câncer, uma vez que células cancerosas geralmente exibem hipometilação global e hipermetilação de genes supressores de tumor (LEE; KIM, 2021). Portanto, as pesquisas em epigenética do câncer se concentram em identificar mutações que desregulam a expressão de enzimas modificadoras de cromatina específica (CMEs) no câncer, assim como seus mecanismos.

Os mecanismos moleculares de controle epigenético foram identificados em vários tipos de cânceres, tais como: de pulmão, de mama, próstata, melanoma e hematopoiéticos. Além de mutações no DNA e enzimas modificadoras de histonas, estudos mais recentes sugeriram que outras regulações epigenéticas contribuem para a carcinogênese, por exemplo: mutações nas histonas, expressão aberrante de RNAs não codificantes, como microRNAs (miRNAs) e RNA não codificantes longos (lncRNAs). Dessa forma, a principal consequência da desregulação epigenética no câncer é uma



modificação da estrutura da cromatina que posteriormente altera a expressão gênica (LEE; KIM, 2021). Ademais, experimentos de reprogramação celular de tipos de células somáticas evidenciam a plasticidade de estados celulares terminalmente diferenciados, e estudos com modelos experimentais demonstram que esta plasticidade determina a eficiência dos mecanismos epigenéticos (AYDIN; MAZZONI, 2019).

Também, à medida que as populações malignas crescem, as células sofrem uma maior diversificação genética que permite a progressão tumoral, recidiva e resistência à terapia (NAM; CHALIGNE; LANDAU, 2021). Nos últimos anos, o rápido desenvolvimento de tecnologias genômicas unicelulares começou a revelar a diversidade de estados celulares que emergem durante a iniciação do tumor, manutenção do tumor e resistência ao câncer. Estudos sugerem que esses fenótipos celulares são mediados pelo aumento da plasticidade celular, o que resulta em mudanças gradativamente evolutivas e assíncronas à paisagem da cromatina que lembra a regulação do gene durante o desenvolvimento e leva ao aumento da heterogeneidade intratumoral (LAFAVE; SAVAGE; BUENROSTRO, 2022). Avanços recentes, particularmente em tecnologias de célula única, revelaram heterogeneidade intratumoral em estados celulares, perfis epigenéticos, dinâmica espacial e interações com o microambiente tumoral (NAM; CHALIGNE; LANDAU, 2021). Como os tumores são altamente heterogêneos em sua composição celular e molecular, prevemos que a análise do epigenoma pelo método de célula única (single cell) se tornará o padrão ouro para as análises de células cancerígenas nos próximos anos (LAFAVE; SAVAGE; BUENROSTRO, 2022).

Os métodos de epigenoma unicelular podem identificar a cromatina em seu estado aberto ou fechado, incluindo o posicionamento do nucleossomo, de modo que, a partir deles, seja possível inferir a probabilidade de certos fatores de transcrição se ligarem ou não a sequências de DNA específicas dentro de células individuais, podendo, assim, de certa forma, definir a heterogeneidade em uma população de células das principais marcas de histonas associadas a estados transcricionais. Os autores também dissertam sobre as limitações das



técnicas disponíveis até a publicação do artigo e concluem, esperançosamente que, será possível descobrir ligações entre a heterogeneidade epigenética e genética, mostrando até que ponto a mudança epigenética é impulsionada por mudanças na sequência de DNA (como rearranjos no câncer) (KELSEY; STEGLE; REIK, 2017). A análise de epigenoma de célula única combinada às análises de mutações genéticas e expressão gênica nos permitirá rastrear o surgimento e a evolução de células cancerígenas com resolução e precisão sem precedentes, além de acelerar o diagnóstico do câncer e o desenvolvimento de medicamentos personalizados contra o câncer (LEE; KIM, 2021).

### 3.2 MICROBIOMA E IMUNOLOGIA

A dieta ajuda a moldar a composição da microbiota intestinal, participando da regulação da inflamação intestinal, direta ou indiretamente, devido a essa modificação (ALEKSANDROVA et al., 2017; HULLAR et al., 2014). Além disso, o metabolismo microbiano da dieta produz compostos que alteram a epigenética, seja 1) alterando pools de substratos usados para modificação, como metilação, ou 2) gerando outros compostos que alteram a atividade de enzimas envolvidas na modificação epigenética (HULLAR et al., 2014). Além da dieta, vários fatores podem influenciar potencialmente a composição do microbioma. A colonização intestinal inicia-se imediatamente após o nascimento e, além da predisposição genética, é influenciada muito cedo na vida pela via de parto, pela alimentação infantil (aleitamento materno ou fórmula) e pela higiene. Ademais, fatores ambientais, como drogas, estresse e toxinas, também desempenham papel na modulação da composição do microbioma (ALEKSANDROVA et al., 2017).

O microbioma intestinal interage com o hospedeiro de forma simbiótica e exerce uma variedade de efeitos benéficos, incluindo digestão de substratos e produção de nutrientes; desenvolvimento, maturação e regulação do sistema imunológico (tanto a resposta local quanto a sistêmica); e prevenção do crescimento de microorganismos nocivos. (ALEKSANDROVA et al., 2017). A transformação de compostos dietéticos pelo microbioma intestinal resulta em exposições ambientais adicionais que podem influenciar os mecanismos



epigenéticos da expressão gênica (HULLAR et al., 2014). Assim, o microbioma humano é personalizado, isto quer dizer que cada hospedeiro tem uma configuração única, o que interfere nos processos epigenéticos que também são diferentes em cada organismo. Dois organismos completamente idênticos, quando submetidos às mesmas condições ambientais, ainda poderiam apresentar regulação epigenética divergente devido às diferentes atividades metabólicas de seus microbiomas pessoais (CARBONERO, 2017).

Outrossim, há muito se reconhece que o microbioma intestinal é fundamentalmente importante para a função do intestino grosso (cólon) na degradação e importação de nutrientes para o corpo como parte da homeostase metabólica, e que as distorções nas populações microbianas – disbiose – no cólon podem causar um espectro de doenças fisiológicas. Entre elas está a suspeita de que a suscetibilidade, o desenvolvimento e a patogênese do câncer de cólon sejam influenciados pelo microbioma intestinal (HANAHAN; WEINBERG, 2011). Por conseguinte, alimentos ricos em fibras contêm uma variedade de fitoquímicos complexos que são metabolizados pelo microbioma intestinal em ácidos graxos de cadeia curta, isotiocianatos e derivados polifenólicos que interagem com as células epiteliais do intestino humano e podem modificar o controle epigenético da expressão gênica (HULLAR et al., 2014). Logo, a nutrição direcionada, levando em consideração a composição genética individual, a epigenética e a composição da microbiota, pode representar uma nova estratégia para prevenção e controle do câncer, assim como outras doenças complexas (ALEKSANDROVA et al., 2017).

#### **4 CONCLUSÕES**

As inovações em terapias aplicadas a tumores humanos causadas pelos avanços dos estudos nas áreas da oncologia, epigenética, imunologia e biologia ofereceram subsídios para o melhoramento da saúde humana, contribuindo significativamente para o desenvolvimento de novas formas de tratar doenças. Todavia, há a necessidade de uma evolução contínua dessas pesquisas, principalmente aqueles analisando essas áreas em conjunto, uma vez que estão



relacionadas intimamente entre si. Dessa forma, torna-se imprescindível para a sociedade a apropriação, a aplicação e a aquisição dessas inovações de modo a contribuir para a melhoria da qualidade de vida desta.





## REFERÊNCIAS

ALEKSANDROVA, K.; ROMERO-MOSQUERA, B.; HERNANDEZ, V. Diet, Gut Microbiome and Epigenetics: Emerging Links with Inflammatory Bowel Diseases and Prospects for Management and Prevention. *Nutrients*, v. 9, n. 962, ago. 2017.

AYDIN, B.; MAZZONI, E. O. Cell Reprogramming: The Many Roads to Success. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, v. 35, n. 1, p. 433–452, 2019.  
CARBONERO, F. Human epigenetics and microbiome: the potential for a revolution in both research areas by integrative studies. *Future Sci OA*, v. 3, n. 3, jun. 2017.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, v. 144, n. 5, p. 646-674, mar. 2011.

HULLAR, MA.; FU, BC. Diet, the Gut Microbiome, and Epigenetics. *Cancer J*, v. 20, n. 3, p. 170-175, jun. 2014.

KELSEY, G. et al. Single-cell epigenomics: Recording the past and predicting the future. *Science*, v.358, i.6369, p. 69-75, 2017.

LAFAVE, L. M.; SAVAGE, R.; BUENROSTRO, J. D. Single-Cell Epigenomics Reveals Mechanisms of Cancer Progression. *Annual Review of Cancer Biology*, 6:167-85, 2022.

LEE, J. E.; KIM, M. Y. Cancer epigenetics: Past, present and future. *Seminars in Cancer Biology*, 2021.

NAM, A. S.; CHALIGNE, R.; LANDAU, D. A. Integrating genetic and non-genetic determinants of cancer evolution by single-cell multi-omics. *Nature Reviews Genetics*, v. 22, p. 3–18, 2021.