

## **Epigenética e sua relação com algumas doenças.**

Bianca Ferreira Silveira

Cassio Valério Costa Junior

Pedro Emílio Rodrigues Fonseca

### **RESUMO**

O presente trabalho apresenta de forma sucinta, a história da descoberta da genética, e a pós fase que veio com a epigenética, relacionando o estudo da área com as principais doenças que afetam os humanos modernos, através de um amplo escopo bibliográfico, apresentamos os principais pontos de relação com o câncer, vício, obesidade, desordens neurológicas, envelhecimento e outras aplicações, é explicado como acontece a modificação das histonas e também a metilação do DNA, principal ferramenta por qual a epigenética age, no final relacionamos com as perspectivas futuras e as aplicações de terapias epigenéticas, modo por qual se tem a finalidade de reverter os efeitos da metilação e inibição da expressão genética.

### **1. INTRODUÇÃO**

Epigenética é uma área emergente, tendo sido o termo cunhado em 1942, porém com o crescimento se dando somente no século 21, após os anos 2000 com os trabalhos principalmente de Bird e colaboradores (2007), Felsenfeld e colaboradores (2014), Haig (2011), Morange (2013), a epigenética em suma, demonstra que nossos genes não definem exclusivamente como nós somos, ou seja, em um sentido amplo é a ferramenta de interação entre o fenótipo e o genótipo, e demonstra que existem mudanças hereditárias no DNA que não envolvem a mudança no sequenciamento genotípico (GOLDBERG; ALLIS; BERNSTEIN, 2007).

Segundo Bird e colaboradores (2002), a expressão gênica do fenótipo também depende da ativação ou desativação de genes regulados por mecanismos como a metilação do DNA e acetilação das histonas (NIGHTINGALE; O'NEILL; TURNER, 2006).

Ainda pouco se sabe sobre quais as ferramentas responsáveis pela ativação da expressão de genes específicos, porém ao longo dos anos, inúmeros estudos vêm fornecendo novas visões e posicionamentos, ajudando ainda mais no desenvolvimento dessa área em grande crescimento, de acordo com Goldberg e colaboradores (2007), parte da dificuldade

que a epigenética passa, é a falta de aceitação de definição como um campo de pesquisa específico e separado da genética.

A epigenética, pode vir a explicar como mudanças que fazem gêmeos idênticos, que possuem o mesmo DNA, poderem ao longo da vida, adquirir características diferentes e expressar divergências sobre algo que tem forte herança genética (PETRONIS, 2006).

A aparição de um câncer em apenas um dos gêmeos idênticos, enquanto o outro leva uma vida sem nunca desenvolvê-lo, mesmo com uma predisposição maior do ponto de vista genético (SBOC) é um dos tópicos a ser explorado.

A epigenética apresenta algumas respostas que podem explicar estes fatores já que podemos defini-la como alterações herdáveis na expressão gênica sobre a organização da cromatina, que não causam modificações na sequência de Bases do DNA.(GIBNEY; NOLAN, 2010).

## **2.1. As origens da genética**

A história dos primeiros estudos da transmissão de características hereditárias se deu anteriormente a descoberta das ferramentas responsáveis por isso, pois Darwin ao escrever a origem das espécies, que tem sua primeira publicação datada de 1859, não sabia o modo por qual as características hereditárias eram repassadas por gerações.(EXLEY, 2009)

Apesar de podermos citar que os principais nomes tiveram um intervalo muito curto entre suas teorias(Darwin e Mendel), ambos nunca chegaram a correlacionar seus trabalhos, porém segundo Galton (2009) os registros demonstram que Mendel teve acesso ao trabalho de Darwin e quando a apresentação de seu trabalho foi lida frente a sociedade para estudo da ciência natural de Brunn, em 1865.

O livro de Darwin já se encontrava em sua terceira edição, registros apontam que em 1863, Mendel tinha tido acesso a publicação de Darwin em sua segunda edição, e dentre as 40 impressões que fez do seu artigo, a qual Mendel enviou seu trabalho sobre experimentos entre hibridização de plantas para cientistas famosos da época, alguns estudos podem ter sido endereçados a Darwin, porem ignorados (GALTON, 2009).

Charles Darwin através da sua teoria da seleção natural, fez uma predição bastante correta sobre a especialização e evolução natural das espécies (EXLEY, 2009).

Ao mesmo tempo, em um mosteiro da ordem agostiniana na república Checa, Gregor Mendel realizava um trabalho no cruzamento de plantas, vindo a definir as leis que até hoje nos fundamentamos acerca do cruzamento genético, conhecidas como Leis de Mendel (ILTIS,

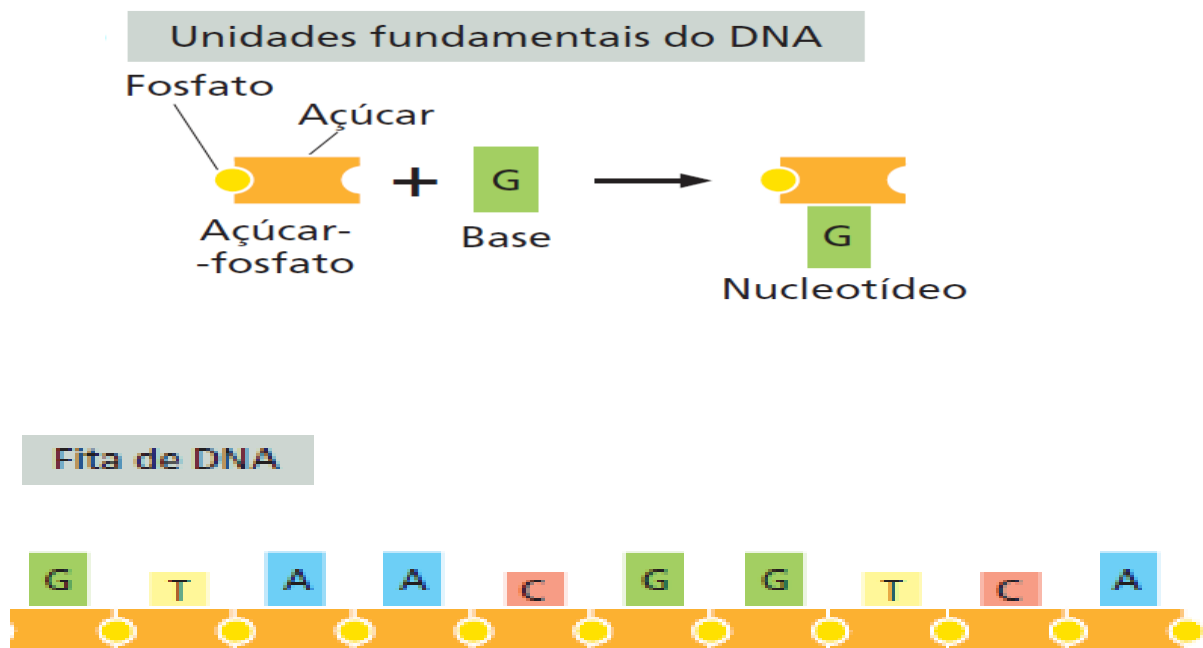
2018). apesar de sua enorme contribuição, seu trabalho só foi reconhecido décadas após seu falecimento, pois foi ignorado no tempo de sua publicação.



Fonte: Edição Própria

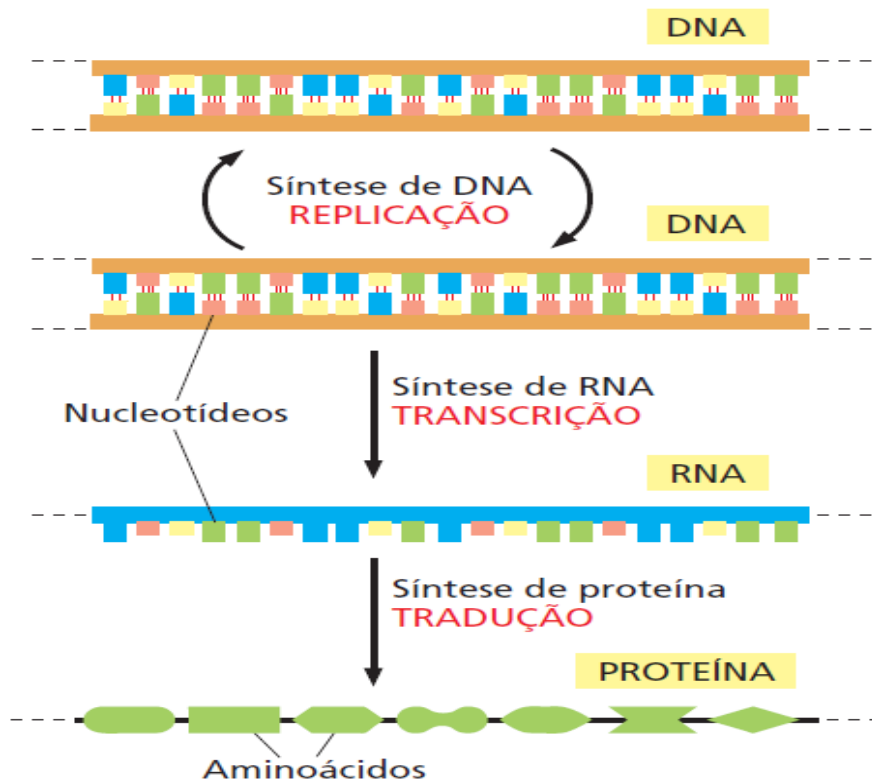
## 2.2. O DNA

O DNA, material responsável pela síntese proteica, é formado a partir de moléculas chamadas nucleotídeos, se consistindo em uma molécula de açúcar-fosfato e uma cadeia lateral nitrogenada, essas bases nitrogenadas são formadas por quatro moléculas (adenina, timina, citosina e guanina), que podemos nos referir como A,T,C,G.(COX, 2012)



Fonte: (ALBERTS et al., 2017).

Em todos os organismos vivos a regra é a mesma, com exceção das Moléculas de RNA, que no lugar da timina, possui a uracila e também a cadeia principal é formada por um açúcar um pouco diferente, a ribose, no lugar da desoxirribose. (ALBERTS et al., 2017)



Fonte: (ALBERTS et al., 2017).

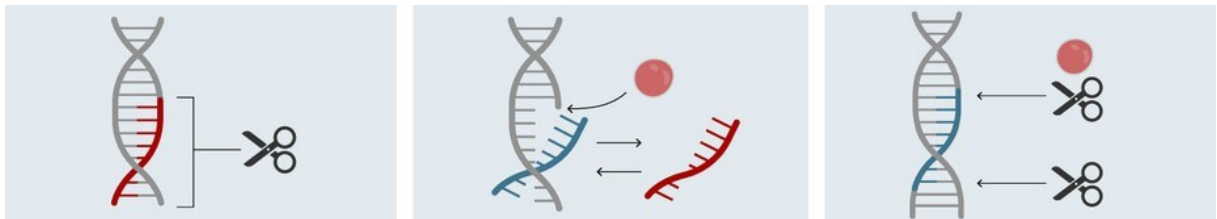
Também no século passado, Segundo o livro DNA: O segredo da vida, Watson e crick(2005) se teve uma disputa para descobrir a estrutura do DNA, o qual foi descoberto por James Watson e Francis Crick como sendo uma estrutura em dupla hélice, com especial Contribuição de Rosalind franklin, que através de seus estudos preliminares, definiu o que se estavam buscando, infelizmente diferente dos outros dois nomes, ela não chegou a ser reconhecida em vida por seu trabalho, estando fora do prêmio Nobel pela proposta estrutural do DNA.

### 2.3. A era pós-genética

A descoberta do gene e da estrutura do DNA e sua composição alavancaram uma nova ciência, a biologia molecular, com o advento de novas tecnologias, se tornou possível estudar as interações que ocorrem entre o DNA, RNA, proteínas e outros compostos orgânicos do ponto de vista molecular.(BURLEY et al., 1999).

Com o estudo do DNA e os mecanismos de funcionalidade, se definiu o que é o imprinting genômico, que de acordo com Reik e Walter (2001) é uma expressão específica do alelo dependendo do pai de origem do alelo.

Quadro 1. Recorte simplificado de uma região do DNA



Fonte: Betta Jaworski/G1(2018)

### 2.4. A origem da epigenética

Inicialmente devemos entender o contexto por traz da epigenética, tendo sido estudada após um incidente de grande importância na Holanda, a chamada "Fome Holandesa" que foi uma decorrência da ocupação nazista na Holanda ao final da segunda guerra mundial, onde ocorreram bloqueios que impediram a chegada de alimentos a 4.5 milhões de pessoas, causando a morte de 22 mil pessoas em decorrência. (FRANCIS, 2015)

Após esse incidente foram iniciados diversos estudos, que observaram a herança decorrida de tal fato, porém não ocorreram alterações na sequência de DNA em si, o que levantou dúvidas sobre como a herança foi repassada a gerações futuras, o que acarretou o surgimento do termo epigenética, que basicamente significa mudanças persistentes que ocorrem no DNA sem acarretar em mudanças no sequenciamento genético.

Anteriormente ao termo epigenética ser cunhado, existia o termo epigênese, que foi introduzido pelo Físico e fisiologista William Harvey, por volta do século XVII, que retratava a antiga teoria, na qual o embrião já possui desde sua ‘gênese’ partes pré-formadas de seus membros. (DEICHMANN, 2016).

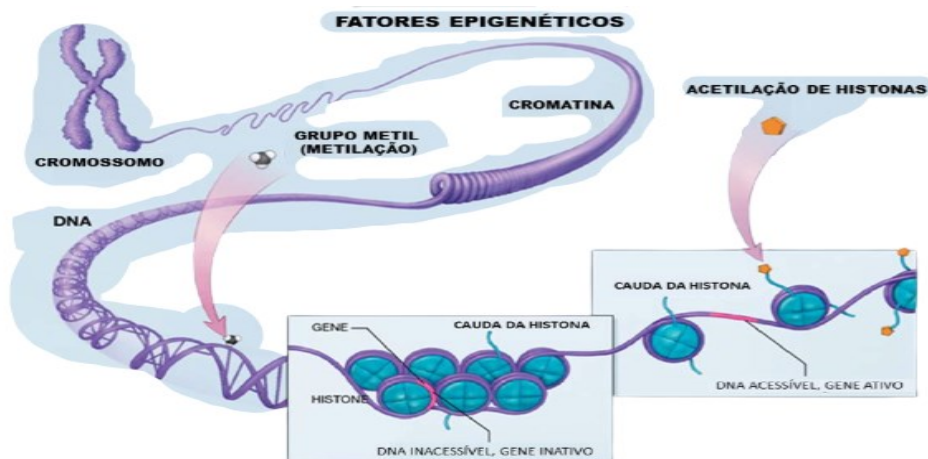
Porém o termo epigenético foi criado para englobar seu conceito anterior, dando mais amplitude ao assunto, instaurando assim, uma mesclagem entre seu significado antigo, e a nova ciência de estudo sobre o complexo de desenvolvimento entre o genótipo e sua expressão fenotípica, o crédito por cunhar e introduzir esse termo, é dado a Conrad Waddington, que em 1957 propôs o conceito de uma paisagem epigenética como o processo de tomada de decisão celular durante seu desenvolvimento (GOLDBERG; ALLIS; BERNSTEIN, 2007).

Ainda de acordo com Goldberg e colaboradores (2007). Outra concepção de “epigenética” foi sugerida pelo microbiologista Nanney (1958). O qual dividiu entre dois conceitos de sistema de controle celular, sendo um o sistema gênico em sí, e outro alguns mecanismos que auxiliam no que deve ou não se expressar no fenótipo.

## **2.5. Como se dá as alterações epigenéticas**

Antes de falarmos sobre as alterações epigenéticas em sí, devemos citar que elas ocorrem em paralelo a expressão gênica, processo em que ocorre a transcrição, onde se acredita que majoritariamente ocorram os processos epigenéticos, apesar de também serem expressos durante o splicing, e a tradução. (ROBERTSON, 2002)

As alterações epigenéticas, ocorrem na cromatina, que é o complexo formado pela dupla-fita de DNA e histonas realizando sua compactação e permitindo a alocação do DNA dentro do núcleo de uma célula, os modos epigenéticos de regulação gênica que permitem modificar a cromatina, se dão por meio de duas formas, a metilação do DNA, e modificações nas histonas.(DEICHMANN, 2016)



Fonte: Banco de imagens da UFSCAR.

Atualmente as pesquisas demonstram que a metilação da cromatina ocorre por interação de uma proteína de ligação de metil-CPG. Que interage com o complexo repressor Sin3 / histona desacetilase(NG; ADRIAN, 1999).

Didaticamente podemos afirmar, que a reconfiguração da cromatina durante o processo de replicação do DNA, é necessária para a ativação ou inativação da expressão de genes, esse processo de replicação, é acompanhado pela ruptura do genoma, e remontagem da cromatina (GROTH et al., 2007).

São esses mecanismos que convergem para os estudos atuais, além dos tipos habituais de mudanças epigenéticas mais comuns em estudos serem a metilação, acetilação, ainda podemos citar fosforilação, ubiquitilação e sumolização, que derivam de pesquisas mais recentes, sem um grande escopo de publicações disponíveis, podemos citar que todos esses processos são de origem natural e de grande importância para os organismos.(AHMAD; HENIKOFF, 2002)

De acordo com Reggie e colaboradores(2012) Nos eucariotos, o DNA é empacotado como cromatina no núcleo e é subsequentemente organizado em duas áreas estruturais diferentes chamadas heterocromatina silenciosa e eucromatina ativa.

## Bases moleculares da epigenética



Fonte:(GARCÍA ROBLES; AYALA RAMÍREZ; PERDOMO VELÁSQUEZ B., 2012)

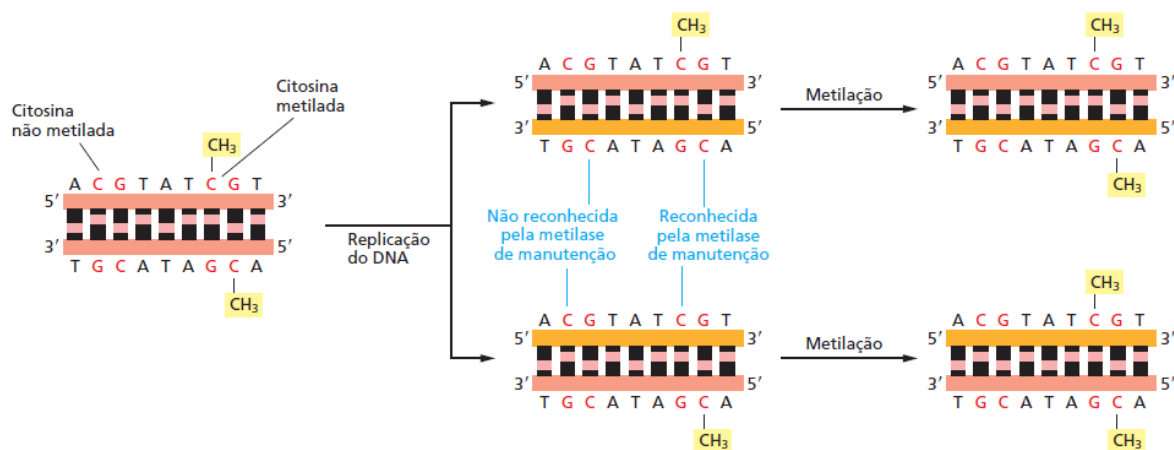
### 2.6. Metilação do DNA

Segundo Levenson e colaboradores(2005) a metilação do DNA é uma modificação covalente que ativa o silenciamento do gene hereditário, sabemos que a metilação até então é o mecanismo mais estudado por qual ocorre um fator epigenético, sua distribuição no genoma dos animais ocorre de maneira muito ampla, existindo uma grande variedade de padrões encontrados em diversos animais, o que cria uma possibilidade que diferentes distribuições, refletem diferentes funções no sistema de metilação, o foco até então, é nos mamíferos, pois o estudo é voltado principalmente para o *Homo sapiens*.

De acordo com Nafee e colaboradores (2008) aproximadamente 3% das citocinas do DNA humano são metiladas, A metilação ocorre nos mamíferos principalmente em chamadas ilhas CpG, que são regiões no DNA em que um nucleotídeo de citosina se liga a um de guanina, e segundo uma análise computacional do genoma humano, existem em média 29.000 ilhas de CpG (Lander et al. 2001). Os padrões de metilação ocorrem por meio do DNA metiltransferase (DNMT) que são um grupo de enzimas responsáveis por estabelecer a metilação dos dinucleotídeos, identificadas até o momento, sendo quatro nos mamíferos DNMT1, DNMT2, DNMT3a e DNMT3b.

O DNMT1, por exemplo, serve para manter a metilação do DNA durante a replicação, fazendo uma cópia do padrão de metilação da fita de DNA parental (GIBNEY; NOLAN, 2010) porém pode não explicar por completo a persistência dos padrões de metilação.





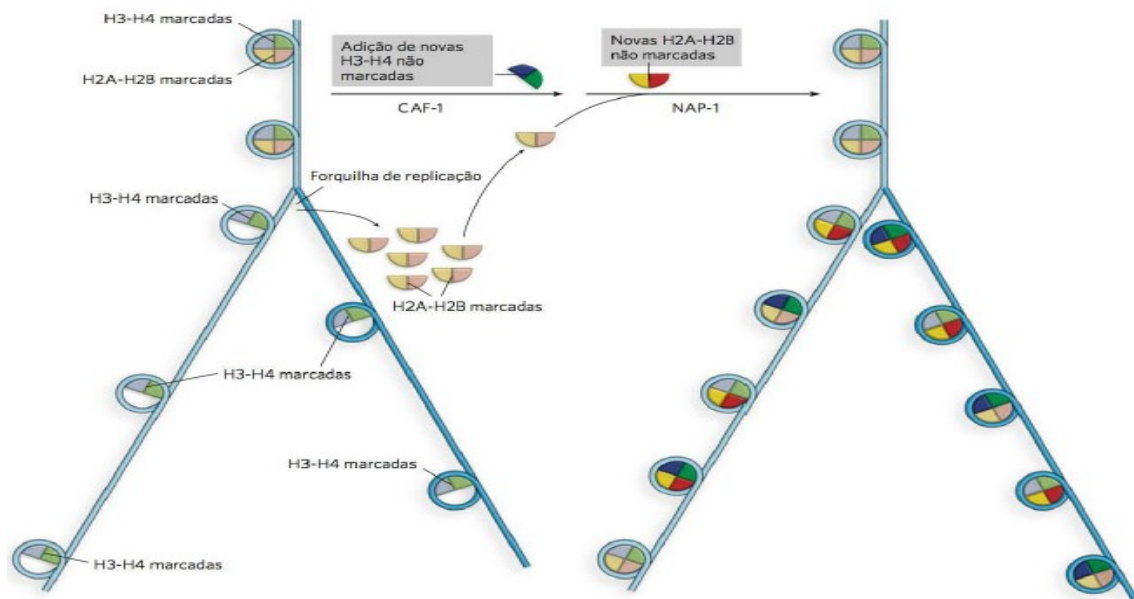
Fonte: (ALBERTS et al., 2017)

## 2.7. Modificação das Histonas

Outra ferramenta importante por qual ocorre as alterações epigenéticas, se dá pela modificação pós-traducional covalente das proteínas conhecidas como histonas, que é uma estrutura estável que limita a acessibilidade do DNA, e seus parceiros de ligação (NG; ADRIAN, 1999), essas modificações que acontecem, podem e influenciam diretamente a estrutura da cromatina, estudos sugerem que a metilação do DNA e a acetilação das histonas estão dinamicamente ligadas na expressão epigênica, e segundo Vaissière e colaboradores (2012).

A hipermetilação das ilhas CpG nos promotores do gene desencadeiam uma desacetilação das histonas locais, havendo assim uma comunicação íntima entre eles (ROBERTSON, 2002).

Podemos citar como exemplo de modificação de histonas uma enzima encontrada em um protozoário chamado de *Tetrahymena Thermophila*, essa enzima acetila histonas, causando um aumento do crescimento a leveduras, esse protozoário vem sendo foco de estudos intensos nas últimas décadas devido a seu potencial em contribuição para a genética, normalmente esse protozoário é encontrado em lagos de água doce, lagoas e riachos. (PAN; LIN; ZHANG, 2021)



Conservação no padrão das histonas durante a replicação do DNA, Fonte: (COX, 2012).

## 2.8. A epigenética e o envelhecimento

Antes de entrar no mundo das doenças com origens ou relações epigenéticas, podemos falar sobre o processo biológico responsável pelo desgaste progressivo de todos os organismos vivos, conhecido como envelhecimento.

Alguns estudos atuais e ainda recentes, as mudanças progressivas causadas com as modificações nas histonas e metilação no DNA, cria uma acessibilidade alterada no material gênico, resultando em uma expressão gênica defeituosa, auxiliando a ocorrência de problemas resultantes do envelhecimento, aumentando assim por exemplo, uma maior susceptibilidade a doenças.

Segundo Pal, Tyler e colaboradores (2016), em estudos com leveduras, se chegou a conclusão que a perda de heterocromatina, o que era tido até então como modelo mais promissor sobre uma das causas do envelhecimento, foi tirado de paradigma, se viu a heterocromatina sendo reorganizada, tendo uma perda de proteína nas histonas, que em fibroblastos primários humanos, essa síntese reduzida de proteínas, foi uma consequência direta do encurtamento dos telômeros, a consequência disso é uma instabilidade genômica causada por cromatina mais “relaxada” (PAL; TYLER, 2016).

Além das mudanças causadas na heterocromatina, o estudo também cita mudanças de metilação do DNA durante o envelhecimento, sabe-se que ocorre um processo de declínio progressivo nos níveis de DNA metiltransferase DNMT1, o que carece de mais estudos pra

ser compreendida, e seus efeitos a longo prazo, se tem esperança que as novas tecnologias de sequenciamento genético possam preencher as lacunas destas pesquisas.

As mudanças epigenéticas afetam os telômeros, que segundo Blasco, M.(2007) o encurtamento dos mesmos, ocorre concomitante ao envelhecimento, e segundo Aubert e Peter(2008) é o ponto central da ocorrência do envelhecimento no organismo, em consequência ao envelhecimento, uma doença que tem predisposição a aparecer é o câncer, que vamos falar logo mais.

## **2.8. A epigenética e o câncer**

Pesquisas atuais tem demonstrado que a regulação gênica de princípio epigenético, colabora com alterações gênicas desenvolvendo câncer, segundo Sharma et al. (2009) devido a falhas na manutenção de marcas hereditárias de várias vias de sinalização, levam a doenças como o câncer, ainda segundo seu trabalho, mesmo as mudanças genéticas no processo cancerígeno sendo amplamente aceito, podem ser alterações epigenéticas os primeiros fatores associados ao aparecimento de alguns tipos de cânceres, reconhecer isso e elaborar terapias é o motivo de maior estudo sobre o tema. (LUND; LOHUIZEN, 2004b)

A via primeiramente explicada, é da metilação do DNA no câncer, enquanto em células normais, as ilhas cpg não apresentam metilação, quando ativos como em genes supressores de tumor, acompanham as marcas de histonas ativas. Fazendo com que durante a oncogênese, os promotores de genes supressores de tumor, tornem-se metilados (SHARMA; KELLY; JONES, 2010).

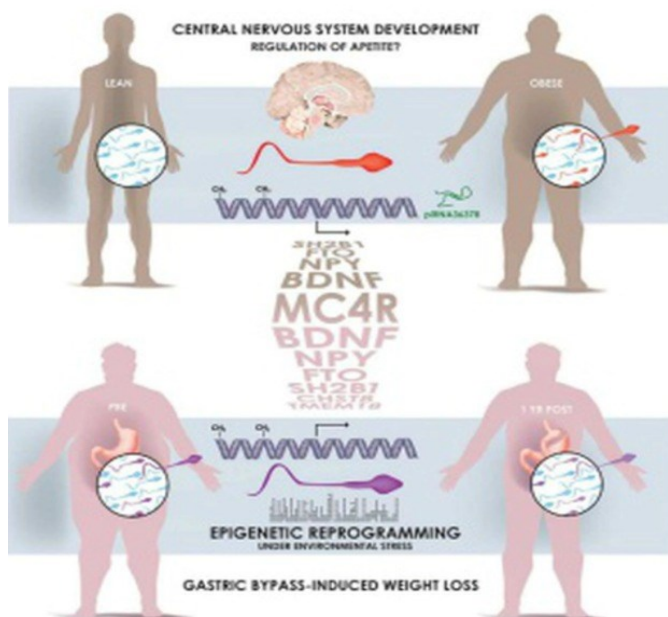
A reprogramação aberrante no epigenoma do câncer também é outro ponto realçado por estudos atuais, sabe-se que o epigenoma do câncer é caracterizado por mudanças globais na metilação do DNA (SHARMA; KELLY; JONES, 2010), e já segundo Jones e Baylin, a metilação está intimamente ligada ao desenvolvimento do câncer, se por um lado a oncogênese é promovida pela hipermetilação dos genes supressores de tumor, a hipometilação atua afetando a estabilidade do gene.

A conclusão em comum entre ambos os trabalhos, relata que existe uma influência direta nos processos epigenéticos no desenvolvimento de diversos tipos de cânceres, sendo assim o microambiente tumoral, é visto como um modificador epigenético, ao se concentrar os estudos em sua causa, fica mais fácil compreender e elaborar tratamentos emergentes contra o câncer a partir de inibidores de reguladores epigenéticos, agentes clínicos que inibem DNMTs ou HDACs, estão passando por testes clínicos (Claus e Lubbert et al. 2003).

Os testes clínicos e teóricos, levam como estratégia a aplicação de moléculas direcionadas para reverter as aberrações causadas por alterações tumorais, fazem isso concentrando as DNMTs E HDACs como alvos a nível epigenéticos, os chamados “epifármacos”(fármacos de atividade epigenética), se concentram sensibilizando as células cancerígenas, como em exemplo, restaurando os receptores de várias proteínas, como o receptor de estrogênio, ausentes em casos de câncer de mama. (KRISTENSEN; NIELSEN; HANSEN, 2009)

Segundo Mazzone e colaboradores (2017) a evasão imunológica atua sendo o principal obstáculo contra a eficácia de terapias imunológicas contra o câncer, pois faz o controle do tumor de longa duração ser ineficiente, então em teoria, os epifármacos tendem a agir, fazendo com que seja restaurado o reconhecimento imunológico de tumores, os estudos pré-clínicos sendo realizados, demonstram que os efeitos imunomoduladores podem levar a uma regulação imunológica seletiva, sendo assim necessário uma melhor compreensão de mecanismos moleculares por quais atuam os DNMTs e HDACs estudados atualmente, com maior ênfase em ensaios clínicos sendo realizados por HDACi e DNMTi(Histona Desacetilases imunoterápicos e DNA metiltransferase imunoterápico).

## 2.9. Epigenética e obesidade



O gráfico mostra como o espermatozoide de um homem obeso tem marcas 'epigenéticas' diferentes da de um magro, depois de se submeter a uma cirurgia de estômago, especialmente nos genes que controlam o desenvolvimento e a função do cérebro. Fonte: [brasil.elpais](http://brasil.elpais)

O campo da epigenética se iniciou com o estudo de predisposição a obesidade transferido de gerações, então atualmente, a correlação causal entre a obesidade e o epigenoma é bastante compreendido e estudado.

A obesidade é considerada um problema de saúde pública mundial, sendo relacionada ao aparecimento de diversas comorbidades, e também responsável por doenças contemporâneas, apesar de ser uma doença com a sua etiologia multifatorial, se é considerado que fatores epigenéticos influenciam em partes, se considera que a causa principal são mudanças dinâmicas no padrão do DNA devido a restrição ou suplementação com diferentes nutrientes, principalmente em período perinatal(CAMPIÓN; MILAGRO; MARTÍNEZ, 2009) onde ocorre uma mudança no padrão de metilação de alguns genes, sendo aumentado devido a restrição calórica, ainda segundo o autor, os avanços contínuos na área faz com que se ocorra uma busca por promotores gênicos suscetíveis a regulação epigenética, os genes envolvidos nesse processo foram nomeados como epiobesigênicos, onde se encontram uma maior hipermetilação em regiões promotoras, ocasionando doenças metabólicas.

Segundo Herrera e colaboradores (2011) existe um padrão emergente de efeitos epigenéticos agindo através do SNC em resposta a ambiente obesigênico, sendo impulsionado por neurocomportamentos específicos, foram feitos estudos identificando Loci(partes do genes responsáveis por alguma característica) relacionados a obesidade, porém no tópico adiante, falaremos sobre a ligação entre epigenética e as neurociências.

## **2.9. Degenerações neurológicas com princípios epigenéticos**

Segundo Tsankova e colaboradores (2007) a epigenética é um fator crucial para o desenvolvimento do sistema nervoso, ainda segundo o autor, os pontos que a epigenética se envolve, são na neurogênese, plasticidade neuronal, aprendizagem e memória, e em outros pontos ainda não estudados, a descoberta se dá pelos mecanismos comuns associados a ferramenta epigenética, mudanças que ocorrem nas histonas e metilação de DNA nos promotores de genes dessas características, em consequência, essas alterações podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de distúrbios como a depressão, vícios, esquizofrenia e disfunções cognitivas.

A Síndrome do X frágil é a alteração epigenética de princípio neurológica mais estudada referente a fatores epigenéticos, ela ocorre principalmente em homens, pela presença de apenas um cromossomo x, suas consequências são deficiências intelectuais graves, como um comportamento semelhante ao espectro autista e atraso no desenvolvimento verbal.

Essa alteração foi identificada pela presença de várias repetições do trinúcléio CGG no gene conhecido como FMR1, associado ao retardo mental, a presença de muitos CGGs causam metilação no gene impedindo a produção de uma proteína essencial denominada proteína do retardo mental frágil X, o que causa então a desordem neurológica.

Também existem estudos atualmente tentando usar de ferramentas e fármacos de aplicação epigenética para o tratamento de Alzheimer, Depressão e outras desordens neurológicas. (MENKE; KLENGEL; B. BINDER, 2012).

### **3. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Com os resultados postos acima, existem evidências que os distúrbios epigenéticos se relacionam e dão origem a várias doenças humanas significativas.

Os estudos recentes, tem focalizado na elaboração de terapias funcionais que possam reverter ou ocasionar uma expressão seletiva através da metilação do DNA, pode se então dizer que a epigenética representa o futuro de tratamentos e prevenção de doenças, carecendo de mais estudos e pesquisas a ser realizadas futuramente, com ensaios clínicos e aplicações de fármacos, drogas de alterações hematológicas já foram aprovadas para uso pela FDA.

Infelizmente o desenvolvimento inicial é vulnerável a alterações indesejadas, fazem com que testes clínicos em humanos sejam mais complicados de se realizar, normalmente se opta por testes em animais, porem testes em animais nem sempre são efetivos devido a algumas divergências genéticas, e a utilização de animais para experimentos vem sendo cada vez mais abominada, devido a crueldade de alguns testes a que são submetidos.

É evidente que é há um grande espaço para aprendizado sobre esses fatores, e o auxilio que essa área terá para o futuro terapêutico é bem promissor, as contribuições para tratamento de doenças humanas e seus mecanismos, tendem a ser o futuro da ciência médica.

#### 4. REFERÊNCIAS

- AHMAD, K.; HENIKOFF, S. Epigenetic Consequences of Nucleosome Dynamics. **Cell**, v. 111, n. 3, p. 281–284, 1 nov. 2002.
- ALBERTS, B. et al. **Biologia Molecular da Célula**. 6ª edição ed. [s.l.] Artmed, 2017.
- BALLESTAR, E. Epigenetics Lessons from Twins: Prospects for Autoimmune Disease. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 39, n. 1, p. 30–41, 1 ago. 2010.
- BANTA, J. A.; RICHARDS, C. L. Quantitative epigenetics and evolution. **Heredity**, v. 121, n. 3, p. 210–224, set. 2018.
- BIRD, A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. **Genes & Development**, v. 16, n. 1, p. 6–21, 1 jan. 2002.
- BIRD, A. Perceptions of epigenetics. **Nature**, v. 447, n. 7143, p. 396–398, 1 maio 2007.
- BIZZO, N.; EL-HANI, C. N. Darwin and Mendel: evolution and genetics. **Journal of Biological Education**, v. 43, n. 3, p. 108–114, 1 jun. 2009.
- BURLEY, S. K. et al. Structural genomics: beyond the Human Genome Project. **Nature Genetics**, v. 23, n. 2, p. 151–157, out. 1999.
- CAMPIÓN, J.; MILAGRO, F. I.; MARTÍNEZ, J. A. Individuality and epigenetics in obesity. **Obesity Reviews**, v. 10, n. 4, p. 383–392, 2009.
- CHAIN, P. S. G. et al. Genome Project Standards in a New Era of Sequencing. **Science**, v. 326, n. 5950, p. 236–237, 9 out. 2009.
- COX, M. **Biologia Molecular:Princípios E Técnicas**. 1ª edição ed. [s.l.] Jones & Bartlett, 2012.
- DEICHMANN, U. Epigenetics: The origins and evolution of a fashionable topic. **Developmental Biology**, v. 416, n. 1, p. 249–254, 1 ago. 2016.
- EXLEY, C. Darwin, natural selection and the biological essentiality of aluminium and silicon. **Trends in Biochemical Sciences**, v. 34, n. 12, p. 589–593, 1 dez. 2009.
- GALTON, D. Did Darwin read Mendel? **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 102, n. 8, p. 587–589, 1 ago. 2009.
- GARCÍA ROBLES, R.; AYALA RAMÍREZ, P. A.; PERDOMO VELÁSQUEZ B., S. P. Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. **Revista Ciencias de la Salud**, v. 10, n. 1, p. 59–71, abr. 2012.
- GIBNEY, E. R.; NOLAN, C. M. Epigenetics and gene expression. **Heredity**, v. 105, n. 1, p. 4–13, jul. 2010.
- GOLDBERG, A. D.; ALLIS, C. D.; BERNSTEIN, E. Epigenetics: A Landscape Takes Shape. **Cell**, v. 128, n. 4, p. 635–638, 23 fev. 2007.
- GROTH, A. et al. Chromatin Challenges during DNA Replication and Repair. **Cell**, v. 128, n. 4, p. 721–733, 23 fev. 2007.

- HAMILTON, P. J.; NESTLER, E. J. Epigenetics and addiction. **Current Opinion in Neurobiology**, Neural Epigenetics. v. 59, p. 128–136, 1 dez. 2019.
- HENIKOFF, S.; GREALLY, J. M. Epigenetics, cellular memory and gene regulation. **Current Biology**, v. 26, n. 14, p. R644–R648, 25 jul. 2016.
- ILTIS, H. **Life of Mendel**. [s.l.] Routledge, 2018.
- KRISTENSEN, L. S.; NIELSEN, H. M.; HANSEN, L. L. Epigenetics and cancer treatment. **European Journal of Pharmacology**, New Vistas in Anti-Cancer Therapy. v. 625, n. 1, p. 131–142, 25 dez. 2009.
- LUND, A. H.; LOHUIZEN, M. VAN. Epigenetics and cancer. **Genes & Development**, v. 18, n. 19, p. 2315–2335, 10 jan. 2004b.
- LUND, A. H.; LOHUIZEN, M. VAN. Epigenetics and cancer. **Genes & Development**, v. 18, n. 19, p. 2315–2335, 10 jan. 2004a.
- MENKE, A.; KLENGEL, T.; B. BINDER, E. Epigenetics, Depression and Antidepressant Treatment. **Current Pharmaceutical Design**, v. 18, n. 36, p. 5879–5889, 1 dez. 2012.
- MOOSAVI, A.; ARDEKANI, A. M. Role of Epigenetics in Biology and Human Diseases. **Iranian Biomedical Journal**, v. 20, n. 5, p. 246–258, nov. 2016.
- NG, H.-H.; ADRIAN, B. DNA methylation and chromatin modification. **Current Opinion in Genetics & Development**, v. 9, n. 2, p. 158–163, 1 abr. 1999.
- PAL, S.; TYLER, J. K. Epigenetics and aging. **Science Advances**, v. 2, n. 7, p. e1600584, 1 jul. 2016.
- PAN, Y.; LIN, S.; ZHANG, W. Epigenetic effects of silver nanoparticles and ionic silver in *Tetrahymena thermophila*. **Science of The Total Environment**, v. 768, p. 144659, 10 maio 2021.
- PETRONIS, A. Epigenetics and twins: three variations on the theme. **Trends in Genetics**, v. 22, n. 7, p. 347–350, 1 jul. 2006.
- ROBERTSON, K. D. DNA methylation and chromatin – unraveling the tangled web. **Oncogene**, v. 21, n. 35, p. 5361–5379, ago. 2002.
- SHARMA, S.; KELLY, T. K.; JONES, P. A. Epigenetics in cancer. **Carcinogenesis**, v. 31, n. 1, p. 27–36, 1 jan. 2010.
- TSANKOVA, N. et al. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 8, n. 5, p. 355–367, maio 2007.
- YUN, M. et al. Readers of histone modifications. **Cell Research**, v. 21, n. 4, p. 564–578, abr. 2011.