

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

O ÁLCOOL COMO UM FATOR DE RISCO PARA A EPIGENÉTICA DO CÂNCER

Caio Effigen Bortolini¹, Davi Bonella Lopes¹, Brunella Curto Cristiane Lacerda¹, Júlia Toneto Neves¹, Juliana Carvalho Passos¹, Suzanny Oliveira Mendes¹, Adriana Madeira Álvares da Silva¹.

¹Universidade Federal do Espírito Santo, Avenida Marechal Campos, 1468, Maruípe, 29047-105 - Vitória-ES, Brasil, caieobortolini@gmail.com, davibonella@gmail.com, brunellacclacerda@gmail.com, juliatoneto16@gmail.com, juliana.c.passos@edu.ufes.br, suzannymendes@gmail.com, adriana.biomol@gmail.com.

Resumo

O câncer é uma condição de origem multifatorial, surgindo da interação entre fatores genéticos e ambientais. Nos últimos anos, diversos estudos têm surgido propondo a epigenética como um fator importante para o desenvolvimento do câncer, ou seja, a alteração da expressão gênica sem a mudança na sequência do DNA causando a doença. Neste sentido, há um interesse crescente em compreender como alguns fatores de risco, como o álcool, podem causar mudanças epigenéticas importantes para o desenvolvimento do câncer. Portanto, esta revisão de literatura possui como objetivo reunir artigos que propõem o uso do álcool como fator de risco para a epigenética do câncer, utilizando-se como base a plataforma PubMed para a pesquisa dos artigos. Após revisão dos mesmos, observou-se um grande foco na pesquisa da hipermetilação do DNA de genes supressores de tumor e da desregulação de microRNAs no contexto da carcinogênese, trazendo diversos genes que possuem relevância também no âmbito terapêutico.

Palavras-chave: Álcool. Epigenética. Câncer. Metilação de DNA. MicroRNAs.

Área do Conhecimento: Biologia Molecular

Introdução

O câncer é uma doença multifatorial, resultado da interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. Nos últimos anos, os avanços nas pesquisas sobre epigenética têm revelado um papel crucial das alterações epigenéticas na iniciação e progressão do câncer. De acordo com Varela-Rey *et al.* (2013), a epigenética refere-se a mudanças hereditárias na expressão gênica que não envolvem alterações na sequência de DNA, mas sim modificações químicas que afetam a acessibilidade dos genes à maquinaria de transcrição. Entre as principais modificações epigenéticas que têm sido associadas ao câncer, destacam-se a metilação do DNA, a modificação de histonas e a regulação da expressão de microRNAs (PORTELLA E ESTELLER, 2010).

Nesse contexto, surge um interesse crescente em compreender como o consumo de álcool pode influenciar essas modificações epigenéticas e, por conseguinte, contribuir para a instauração de um ambiente propício ao desenvolvimento tumoral. Embora seja evidente que o álcool exerce efeitos deletérios no organismo humano, a exploração de seus efeitos sobre a epigenética do câncer está apenas começando a ser desvendada. Ao compreender os mecanismos epigenéticos, podemos não apenas elucidar os elos entre o álcool e o câncer, mas também fornecer visões diferentes para a identificação de alvos terapêuticos potenciais e estratégias de prevenção mais eficazes. O presente trabalho visa, portanto, realizar uma revisão abrangente da literatura disponível acerca das alterações epigenéticas induzidas pelo consumo de álcool e seu impacto na carcinogênese.

Metodologia

Para realizar a revisão de literatura sobre a relação entre álcool e a epigenética do câncer, foi utilizada a plataforma PubMed como fonte de pesquisa. Foram empregados os seguintes termos de busca para abordar essa relação: "alcohol and cancer epigenetics", "alcohol and DNA methylation" e "alcohol and DNA methylation and cancer". Além disso, também foram utilizados artigos encontrados como citação nos artigos pesquisados e que se encaixavam no assunto da revisão. Os critérios de inclusão foram artigos publicados a partir do ano 2000 e que abordassem a temática de estudo. Os

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

critérios de exclusão constam artigos que não relacionam o álcool e o câncer a partir da área da epigenética. Após avaliação dos artigos apresentados e adequação dos mesmos em nosso tema, foi elaborada uma revisão de literatura para analisar a associação entre o álcool e o câncer por meio da epigenética.

Resultados

Foram identificados 15 artigos que contribuíram para a elaboração desta revisão de literatura, através da pesquisa dos termos mencionados e da consulta aos artigos referenciados nas publicações achadas.

Quadro 1 - Materiais selecionados para a revisão.

Artigo	Conteúdo
BAHARUDIN, R. et al. Epigenetics of SFRP1: The Dual Roles in Human Cancers. Cancers , v. 12, n. 2, p. 445, 14 fev. 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7072595/ . Acesso em: 09/08/2023.	Aborda as funcionalidades do gene SFRP1 em relação ao câncer, principalmente como gene supressor de tumor.
BOFFETTA, P. et al. The burden of cancer attributable to alcohol drinking. International Journal of Cancer , v. 119, n. 4, p. 884–887, 2006. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3391950/ . Acesso em: 07/08/2023.	Discorre de uma maneira geral sobre o álcool e o câncer como consequência, elucidando alguns dos mecanismos moleculares.
ISHIDA, E. et al. Promotor hypermethylation of p14ARF is a key alteration for progression of oral squamous cell carcinoma. Oral Oncology , v. 41, n. 6, p. 614–622, jul. 2005. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15975525/ . Acesso em: 09/08/2023.	Aborda a hipermetilação do gene p14ARF e a sua consequência em relação ao carcinoma oral.
LAMBERT, M.-P. et al. Aberrant DNA methylation distinguishes hepatocellular carcinoma associated with HBV and HCV infection and alcohol intake. Journal of Hepatology , v. 54, n. 4, p. 705–715, 1 abr. 2011. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21146512/ . Acesso em: 09/08/2023.	Discute a metilação aberrante de diversos genes num contexto de consumo de álcool.
MARSIT, C. J. et al. Epigenetic inactivation of the SFRP genes is associated with drinking, smoking and HPV in head and neck squamous cell carcinoma. International Journal of Cancer , v. 119, n. 8, p. 1761–1766, 2006. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.22051 . Acesso em: 09/08/2023.	Discorre sobre a inativação por metilação dos genes SFRP quando associados aos hábitos de beber, fumar e infecção por HPV, separando-os conforme as descobertas.
MENG, Q. et al. Stimulation of Cell Invasion and Migration by Alcohol in Breast Cancer Cells. Biochemical and Biophysical Research Communications , v. 273, n. 2, p. 448–453, jul. 2000. Disponível em:	Aborda as consequências do álcool na progressão do câncer de mama e seus mecanismos, como a estimulação da migração celular.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Artigo	Conteúdo
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10873626/ . Acesso em: 07/08/2023.	
PELUCCHI, C. et al. Alcohol Consumption and Cancer Risk. Nutrition and Cancer , v. 63, n. 7, p. 983–990, out. 2011. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21864055/ . Acesso em: 09/08/2023.	Discorre de maneira ampla sobre o consumo de álcool e o risco de câncer.
PORTELA, A.; ESTELLER, M. Epigenetic modifications and human disease. <i>Nature Biotechnology</i> , v. 28, n. 10, p. 1057–1068, out. 2010. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20944598/ . Acesso em: 10/08/2023.	Aborda de maneira geral as modificações epigenéticas e seus impactos em doenças humanas, inclusive o câncer.
SAAD, M. A. et al. Alcohol-dysregulated miR-30a and miR-934 in head and neck squamous cell carcinoma. Molecular Cancer , v. 14, n. 1, 15 out. 2015. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4608114/ . Acesso em: 09/08/2023.	Aborda os microRNAs desregulados em carcinomas de cabeça e pescoço por meio de uma comparação entre pessoas que consomem e que não consomem álcool.
SEITZ, H. K. et al. Epidemiology and Pathophysiology of Alcohol and Breast Cancer: Update 2012. Alcohol and Alcoholism , v. 47, n. 3, p. 204–212, 29 mar. 2012. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22459019/ . Acesso em: 09/08/2023.	Aborda a fisiopatologia e epidemiologia do câncer de mama associado ao consumo de álcool.
TAO, M. H. et al. Alcohol consumption in relation to aberrant DNA methylation in breast tumors. Alcohol , v. 45, n. 7, p. 689–699, nov. 2011. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21168302/ . Acesso em: 05/08/2023.	Aborda os genes que sofreram metilação aberrante de DNA em câncer de mama relacionado ao consumo de álcool.
TISCHOFF, I. DNA methylation in hepatocellular carcinoma. World Journal of Gastroenterology , v. 14, n. 11, p. 1741, 2008. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2695914/ . Acesso em: 09/08/2023.	Aborda no geral, diversos fatores de risco inclusive álcool, no desenvolvimento de câncer de fígado.
VAN ENGELAND, M. et al. Effects of dietary folate and alcohol intake on promoter methylation in sporadic colorectal cancer: the Netherlands cohort study on diet and cancer. Cancer Research , v. 63, n. 12, p. 3133–3137, 15 jun. 2003. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12810640/ . Acesso em: 09/08/2023.	Efeitos do folato e consumo de álcool em câncer colorretal.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Artigo	Conteúdo
VARELA-REY, M. et al. Alcohol, DNA Methylation, and Cancer. Alcohol Research: Current Reviews , v. 35, n. 1, p. 25–35, 2013. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3860423/ . Acesso em: 05/08/2023.	Artigo geral que relaciona álcool, metilação de DNA e câncer, abordando vários fatores de risco incluindo álcool.
ZHAN, T.; RINDTORFF, N.; BOUTROS, M. Wnt signaling in cancer. Oncogene , v. 36, n. 11, p. 1461–1473, 12 set. 2016. Disponível em: https://www.nature.com/articles/onc2016304 . Acesso em: 09/08/2023.	Artigo que deu suporte na contextualização da via de sinalização Wnt, responsável pelo desenvolvimento do câncer.

Discussão

Ao considerarmos o uso do álcool e suas consequências, comumente o associamos a doenças como cirrose ou até mesmo o vício, porém outro problema é a carcinogênese, sendo cerca de 3,6% dos casos de câncer ao redor do mundo relacionados com o uso crônico do álcool (BOFFETTA *et al.*, 2006). Dessa forma, desperta-se o interesse sobre quais alterações epigenéticas estariam relacionadas ao uso de tal substância, sendo as principais a metilação do DNA, a modificação de histonas e a expressão dos microRNAs.

O principal fator carcinogênico do álcool é o acetaldeído, ou etanol, que irá desregular a disponibilidade de S-adenosilmetionina (SAME), o principal doador de metil nas reações que envolvem a troca desse grupo (VARELA-REY *et al.*, 2013). A metilação do DNA ocorre principalmente pela adição de um grupo metil ao carbono 5 da base nitrogenada citosina, especialmente aqueles precedidos de guanina, sendo chamados de dinucleotídeos CpG (citosina precedida de guanina). Além disso, esses dinucleotídeos geralmente se encontram nas chamadas ilhas CpG, localizadas em aproximadamente 60% das regiões promotoras dos genes humanos e que normalmente se apresentam desmetiladas, conforme Varela-Rey *et al.* (2013).

Nesse sentido, a hipermetilação do DNA ou metilação aberrante em grande parte das vezes irão silenciar um gene, padrão comum observado em genes que possuem funções supressoras de tumor, como controle da divisão e do ciclo celular, regulação de vias de sinalização relacionadas ao câncer, reparação do DNA, e diferenciação e migração celular. Sendo assim, funções essenciais de controle dos principais mecanismos de multiplicação e regulação celular ficarão inibidas, tornando aquela célula muito propensa ao desenvolvimento do câncer (VARELA-REY *et al.*, 2013). Enquanto isso, a hipometilação irá aumentar a expressão do gene, observando assim uma maior incidência da mesma em oncogenes, que geralmente possuem atribuições relacionadas ao estímulo do crescimento e da multiplicação das células, e que caso exacerbado também causará uma proliferação incorreta (VARELA-REY *et al.*, 2013).

Sendo assim, em estudos realizados por Tischoff and Tannapfel *et al.* (2008) e Lampert *et al.* (2011) sobre o câncer de fígado causado pelo uso do álcool, se constatou a metilação aberrante na região promotora de diversos genes relacionados com a supressão de tumores, como o RASSF1A, que induz a apoptose de células deficitárias e controla o ciclo celular, o MGMT, que codifica uma proteína que repara o DNA, o gene CDKN2A que produz a proteína p16^{INK4a}, que se liga à CDK4, inibindo o complexo CDK4/ciclina D1 e inibindo a transição da fase G1 para a S, e o gene APC, que codifica diversas proteínas relacionadas a migração, proliferação, diferenciação e adesão celular. Além disso, pacientes em consumo crônico de álcool apresentaram redução da expressão do gene MAT1A, que reduz a produção das proteínas MAT e irão reduzir a produção de SAME, contribuindo para uma diminuição da metilação global do DNA, já descrita em inúmeros trabalhos como presente em diversos tipos de câncer.

Já em estudos feitos por Van Engeland *et al.* (2003) relacionados ao câncer colorretal, pessoas com alto consumo de álcool e pouco consumo de folato, quando comparadas a outro grupo com baixo

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

consumo de álcool e alto consumo de folato, apresentaram hipermetilação na região promotora de diversos genes relacionados com a carcinogênese, como o CDKN2A, o RASSF1A e o MGMT, em que seus mecanismos já foram elucidados acima. Além desses genes, há também evidências de hipometilação global do DNA, que favorece a expressão de proto-oncogenes pela instabilidade genômica.

Também é importante destacar que foram encontradas associações entre o consumo de álcool e o desenvolvimento do câncer de mama, um dos tipos de câncer com maior incidência entre mulheres no mundo. Segundo Pelucchi *et al.* (2011) e Seitz *et al.* (2012), um consumo excessivo de álcool, cerca de 3 drinks por dia, pode aumentar de 40-50% a chance de câncer de mama. De acordo com estudos de Meng *et al.* (2000), uma concentração de álcool tão baixa quanto 0,12% já demonstra sinais de hipermetilação na região promotora do gene E-cadherin, que regula a adesão entre células e a integridade de tecidos, sendo essa adesão e sua relação à tumorigênese elucidada acima. Além disso, segundo Tao *et al.* (2011), a proteína p16, responsável por diminuir a progressão do ciclo celular da fase G1 para a fase S, foi hipermetilada em sua região promotora nos tumores de mama, não havendo diferença se o consumo do álcool foi alto ou baixo, ou seja, aumentando as chances de uma anormalidade na divisão celular se propagar e assim dar início a um tumor. Não suficiente, o álcool também afeta a epigenética de câncer de cabeça e pescoço, em que estudos realizados por Marsit *et al.* (2006), apresentaram hipermetilação da região promotora do gene SFRP1 em pessoas com hábito leve e exagerado de consumo de álcool quando comparadas às pessoas que não bebem. Esse gene é responsável pelo controle da via de sinalização Wnt/ β -catenin, que facilita a renovação de células cancerosas e aumenta a proliferação e diferenciação de novas células. Outro gene importante que se encontrou hipermetilado, por Ishida *et al.* (2005), foi o p14ARF, um gene supressor de tumor que participa da indução da parada do ciclo celular pela proteína p53 e da apoptose.

Além disso, certos tipos de câncer apresentaram aumento da expressão de microRNAs. Segundo Saad *et al.* (2015) em estudos relacionados ao câncer de cabeça e pescoço, houve aumento da expressão do miR-30a e do miR-934 em pacientes que fazem uso do álcool, sendo que o miR-30a regula negativamente os genes supressores de tumor BNIP3L, que possui funções pró-apoptóticas, SEPT7, que regula o ciclo celular e PRDM1, que inibe a via de sinalização Wnt já explicada acima, que também podem ser encontrados em tumores cerebrais. Já o miR-934 regula negativamente os genes HOXA4, que inibe a mobilidade e invasão celular e o HIPK2, que participa de funções apoptóticas.

Conclusão

Em síntese, a revisão de literatura delineou a complexa relação entre o consumo de álcool e as alterações epigenéticas associadas ao desenvolvimento do câncer. O álcool, além de contribuir para enfermidades hepáticas e vício, emerge como fator significativo na carcinogênese. A análise dos mecanismos epigenéticos revela que o acetaldeído desregula a metilação do DNA, influenciando a expressão gênica por meio da hipometilação de oncogenes e hipermetilação de genes supressores de tumor. O impacto se estende a diversos tipos de câncer, incluindo fígado, colorretal, mama e cabeça/pescoço, onde genes como RASSF1A, MGMT, p16^{INK4a} e E-cadherin são alvo das modificações. A influência também se reflete na expressão de microRNAs, como miR-30a e miR-934. Ao considerar esses achados, evidencia-se a profunda relação entre álcool e epigenética do câncer, reforçando a necessidade de abordagens integradas na prevenção e tratamento dessas doenças. Essa revisão contribui para a compreensão dos mecanismos subjacentes e, assim, oferece base teórica para futuras estratégias terapêuticas e medidas de saúde pública.

Referências

BAHARUDIN, R. et al. Epigenetics of SFRP1: The Dual Roles in Human Cancers. **Cancers**, v. 12, n. 2, p. 445, 14 fev. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7072595/>. Acesso em: 09/08/2023.

BOFFETTA, P. et al. The burden of cancer attributable to alcohol drinking. **International Journal of Cancer**, v. 119, n. 4, p. 884–887, 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3391950/>. Acesso em: 07/08/2023.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

ISHIDA, E. et al. Promotor hypermethylation of p14ARF is a key alteration for progression of oral squamous cell carcinoma. **Oral Oncology**, v. 41, n. 6, p. 614–622, jul. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15975525/>. Acesso em: 09/08/2023.

LAMBERT, M.-P. et al. Aberrant DNA methylation distinguishes hepatocellular carcinoma associated with HBV and HCV infection and alcohol intake. **Journal of Hepatology**, v. 54, n. 4, p. 705–715, 1 abr. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21146512/>. Acesso em: 09/08/2023.

MARSIT, C. J. et al. Epigenetic inactivation of the SFRP genes is associated with drinking, smoking and HPV in head and neck squamous cell carcinoma. **International Journal of Cancer**, v. 119, n. 8, p. 1761–1766, 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.22051>. Acesso em: 09/08/2023.

MENG, Q. et al. Stimulation of Cell Invasion and Migration by Alcohol in Breast Cancer Cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 273, n. 2, p. 448–453, jul. 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10873626/>. Acesso em: 07/08/2023.

PELUCCHI, C. et al. Alcohol Consumption and Cancer Risk. **Nutrition and Cancer**, v. 63, n. 7, p. 983–990, out. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21864055/>. Acesso em: 09/08/2023.

PORTELA, A.; ESTELLER, M. Epigenetic modifications and human disease. **Nature Biotechnology**, v. 28, n. 10, p. 1057–1068, out. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20944598/>. Acesso em: 10/08/2023.

SAAD, M. A. et al. Alcohol-dysregulated miR-30a and miR-934 in head and neck squamous cell carcinoma. **Molecular Cancer**, v. 14, n. 1, 15 out. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4608114/>. Acesso em: 09/08/2023.

SEITZ, H. K. et al. Epidemiology and Pathophysiology of Alcohol and Breast Cancer: Update 2012. **Alcohol and Alcoholism**, v. 47, n. 3, p. 204–212, 29 mar. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22459019/>. Acesso em: 09/08/2023.

TAO, M. H. et al. Alcohol consumption in relation to aberrant DNA methylation in breast tumors. **Alcohol**, v. 45, n. 7, p. 689–699, nov. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21168302/>. Acesso em: 05/08/2023.

TISCHOFF, I. DNA methylation in hepatocellular carcinoma. **World Journal of Gastroenterology**, v. 14, n. 11, p. 1741, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2695914/>. Acesso em: 09/08/2023.

VAN ENGELAND, M. et al. Effects of dietary folate and alcohol intake on promoter methylation in sporadic colorectal cancer: the Netherlands cohort study on diet and cancer. **Cancer Research**, v. 63, n. 12, p. 3133–3137, 15 jun. 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12810640/>. Acesso em: 09/08/2023.

VARELA-REY, M. et al. Alcohol, DNA Methylation, and Cancer. **Alcohol Research: Current Reviews**, v. 35, n. 1, p. 25–35, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3860423/>. Acesso em: 05/08/2023.

ZHAN, T.; RINDTORFF, N.; BOUTROS, M. Wnt signaling in cancer. **Oncogene**, v. 36, n. 11, p. 1461–1473, 12 set. 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/onc2016304>. Acesso em: 09/08/2023.