

ENVOLVIMENTO DA METILAÇÃO NO ENVELHECIMENTO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Anita Vargas de Castro, Isabela de Sousa Bianchini Marins, Elisa Soares Fassarella, Amanda Sgrancio Olinda, Weverton Pereira de Medeiros, Suzanny Oliveira Mendes, Adriana Madeira Álvares da Silva

Universidade Federal do Espírito Santo, Avenida Marechal Campos, 1468, Maruípe - 29040-090 - Vitória -ES, Brasil, anitavargasdecastro@gmail.com, isabelabianchini07@gmail.com, elisa.fassarella@edu.ufes.br, mandasgrancio@gmail.com, wevertonmedeiros74@gmail.com, suzannymendes@gmail.com, adriana.biomol@gmail.com.

Resumo

A epigenética envolve modificações moleculares que regulam a atividade genética sem que haja alteração da sequência de DNA, envolvida em vários processos celulares. O envelhecimento está associado ao acúmulo de danos, que podem ser ocasionados pela metilação do DNA, um marcador de idade biológica através do "relógio epigenético". No entanto, a literatura ainda carece de uma síntese clara que relacione os principais aspectos dos relógios epigenéticos, a metilação e suas implicações no envelhecimento. Assim, este estudo busca investigar como a metilação do DNA pode influenciar o envelhecimento e sistematizar o conhecimento sobre sua relação com o metabolismo celular e o envelhecimento saudável. A base de dados utilizada foi o PubMed, e a pesquisa resultou na seleção de quatro artigos após a utilização de filtros e critérios de exclusão. A metilação do DNA é uma das bases do relógio epigenético pois afeta diversos mecanismos celulares que contribuem para o envelhecimento. Esses achados ressaltam a importância de considerar a epigenética como um fator significativo no envelhecimento e nos processos associados.

Palavras-chave: Envelhecimento. Epigenética. Metilação. Relógio Epigenético.

Área do Conhecimento: Biologia Molecular.

Introdução

A epigenética refere-se às modificações moleculares que regulam a atividade gênica sem que haja alteração na sequência do DNA (Li *et al.*, 2021). Dentre os principais mecanismos epigenéticos destacam-se a metilação do DNA, modificações nas histonas, remodelação da cromatina e a ação de RNAs não codificantes (ncRNAs) (Quresh *et al.*, 2010). Esses processos exercem funções essenciais na regulação gênica, e influenciam uma ampla gama de funções biológicas. Ademais, as modificações epigenéticas estão cada vez mais associadas ao envelhecimento, processo complexo que envolve alterações em níveis celulares, subcelulares e nucleares, relacionado ao acúmulo de modificações no epigenoma ao longo do tempo (Duan *et al.*, 2022).

Nos últimos anos, o conceito de "relógio epigenético" tem recebido destaque, e baseia-se em padrões específicos de metilação do DNA, que permitem estimar a idade biológica de um indivíduo, muitas vezes distinta de sua idade cronológica (Duan *et al.*, 2022). Os relógios epigenéticos, compostos por sítios de metilação do DNA, são ferramentas empregados na estimativa de idades gestacional e cronológica em diferentes tipos celulares e tecidos (Wang *et al.*, 2021). Além disso, contribuem significativamente para a compreensão dos mecanismos epigenéticos que aceleram ou retardam o envelhecimento humano (Morris *et al.*, 2019).

Entretanto, a literatura ainda carece de uma síntese acessível e abrangente que correlacione os principais aspectos dos relógios epigenéticos com a metilação e suas implicações nas vias moleculares e celulares envolvidas no envelhecimento. Portanto, nota-se a necessidade de uma visão consolidada sobre a interação da epigenética e envelhecimento.

O objetivo deste trabalho é investigar a relação entre os mecanismos epigenéticos, com ênfase na metilação do DNA, e o processo de envelhecimento. Além disso, busca-se sistematizar o conhecimento

disponível sobre o relógio epigenético e suas implicações no metabolismo celular, fornecendo uma base sólida para futuras pesquisas e aplicações clínicas.

Metodologia

Este estudo consiste em uma revisão de literatura acerca da relação entre mecanismos epigenéticos e o envelhecimento. A pesquisa foi conduzida na base de dados PubMed, utilizando os seguintes termos de busca: "*Epigenetic mechanisms*" AND "*age*" AND "*methylation*". Foram aplicados filtros para selecionar artigos publicados entre 2020 e 2024, sendo selecionadas as revisões de escopo e revisões sistemáticas, resultando em um total de 220 artigos em língua inglesa. Após a leitura dos títulos e resumos, foram selecionados estudos que mencionavam a metilação relacionada ao processo de envelhecimento. Excluíram-se artigos que abordavam órgãos específicos, gametas, células específicas, organelas, uso de drogas, fertilidade, doenças relacionadas ou não ao envelhecimento, rejuvenescimento, cognição, memória e saúde mental, além de estudos em organismos não humanos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 4 artigos foram selecionados para compor os resultados do presente estudo.

Resultados

A revisão identificou quatro estudos que correlacionam a metilação do DNA com o envelhecimento. Os resultados, organizados na Tabela 1, indicam que o grau, local e o momento em que a metilação foi encontrada, pode ser considerado como um possível causa de envelhecimento, influenciando em diferentes vias e processos vitais.

Tabela 1 - Resultados

Artigo	Resultado
Raj <i>et al.</i> , 2020	Uma revisão de literatura composta por mais de 100 trabalhos concluiu que a metilação de citosinas e a localização dessas modificações ao longo da vida associam-se ao relógio epigenético e pode ser utilizada como forma de mensurar a idade biológica dos tecidos. Esse processo pode ser encontrado em células de tecidos pré-natais e em células tronco embrionárias.
Zhang <i>et al.</i> , 2023	Revisão de literatura abrangendo 150 trabalhos identificou que a modificação das histonas pode ocorrer por meio da metilação, acetilação, fosforilação e ubiquitinação e está relacionada com a alteração da expressão gênica e com o envelhecimento.
Izadi <i>et al.</i> , 2024	Um trabalho de revisão de literatura que analisou 230 trabalhos mostrou que a metilação do DNA em sítios específicos do genoma, bem como a modificação das histonas e da cromatina podem ser considerados marcadores epigenéticos do envelhecimento. Especificamente a metilação, pode afetar a proteostase, ocasionar desordens mitocondriais, exaustão das células tronco e imunosenescência, que também são características do envelhecimento.
Jiang <i>et al.</i> , 2020	Uma revisão de literatura abrangendo mais de 100 trabalhos relatou que a perda da proteostase, disfunção mitocondrial, exaustão das células tronco e imunosenescência são mecanismos do envelhecimento induzidos pela metilação do DNA.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Discussão

A metilação do DNA apresenta um papel fundamental como marcador no relógio epigenético, uma ferramenta que permite estimar a idade biológica com base em padrões específicos de metilação distribuídos ao longo do genoma (Horvath *et al.*, 2018). Este processo epigenético envolve a adição de grupos metil (CH_3) às citosinas localizadas em dinucleotídeos CpG, resultando na modulação da expressão gênica sem que haja alteração da sequência do DNA (Meng *et al.*, 2015).

Os mecanismos biológicos subjacentes ao relógio epigenético estão presentes após a concepção, durante as primeiras fases do desenvolvimento embrionário, e, uma vez que os processos associados ao envelhecimento começam antes do nascimento, o que introduz a noção de que o envelhecimento é uma parte integral e uma consequência do desenvolvimento da vida (Raj *et al.*, 2020).

Outrossim, a proteostase, que se refere ao equilíbrio dinâmico entre a síntese, o envelhecimento e a degradação de proteínas celulares, é profundamente influenciada pela metilação do DNA. A metilação de certas regiões do aparato celular pode modular a tradução de proteínas, causando efeitos adversos na proteostase. Quando este equilíbrio é comprometido, proteínas mal envelhecidas ou danificadas podem se acumular, resultando em disfunção celular e contribuindo para o envelhecimento e o desenvolvimento de doenças relacionadas à idade (Matsuura-Suzuki *et al.*, 2022).

Ademais, a metilação do DNA mitocondrial (mtDNA) está associada a alterações na transcrição dos genes mitocondriais, bem como na replicação mitocondrial, o que pode levar ao comprometimento da função dessa organela. Essas alterações mitocondriais frequentemente resultam na disfunção dessa organela, caracterizada pela produção insuficiente de energia, aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e ativação de vias apoptóticas. Essas alterações nas funções da mitocôndria são amplamente reconhecidas por acelerar o processo de envelhecimento, promovendo o acúmulo de danos celulares e contribuindo para a senescência celular (Stoccoro *et al.*, 2021).

Conforme a epigenética modula a transcrição gênica e, conseqüentemente, influencia a função celular adequada, torna-se evidente sua relevância nos processos de envelhecimento do organismo (Zhang *et al.*, 2023). Esse fenômeno está, em parte, associado ao mecanismo de metilação do DNA, no qual sítios metilados se acumulam ao longo do tempo, comprometendo progressivamente as funções celulares e contribuindo para o processo de envelhecimento (Horvath *et al.*, 2018).

Portanto, a metilação em sítios específicos do genoma, não apenas se altera conforme o envelhecimento, mas também fornece uma base sólida para a criação de ferramentas que podem prever a idade biológica de células, tecidos e órgãos de forma independente da idade cronológica (Raj *et al.*, 2020). Além disso, a capacidade de medir essas modificações epigenéticas é de grande relevância, pois permite a aplicação do relógio epigenético a uma ampla variedade de fontes de DNA, incluindo células somáticas, tecidos e órgãos completos. Isso abrange desde o desenvolvimento em tecidos pré-natais até análises em indivíduos centenários, tornando-se crucial para a compreensão das complexidades do processo de envelhecimento (Horvath *et al.*, 2018).

Conclusão

O presente trabalho evidencia uma relação consistente entre a metilação do DNA e o processo de envelhecimento, destacando o papel central da metilação como um marcador no relógio epigenético. Os resultados indicam que a metilação do DNA, particularmente em sítios específicos, tem a capacidade de prever com precisão a idade biológica de células e tecidos, além da idade cronológica, refletindo o acúmulo progressivo de danos epigenéticos ao longo do tempo.

O estudo também demonstra como a metilação do DNA impacta processos celulares essenciais. A metilação inadequada pode desencadear disfunções nos mecanismos de síntese e degradação de proteínas, comprometer a função mitocondrial e alterar a homeostase celular, contribuindo para o envelhecimento acelerado e o desenvolvimento de doenças relacionadas à idade. Esses resultados reforçam a relevância da epigenética como um fator determinante no envelhecimento e destacam a necessidade de investigações adicionais que visem a identificação de intervenções terapêuticas capazes de modular os padrões de metilação, com o objetivo de promover um envelhecimento saudável.

Referências

- DUAN, Ran *et al.* Epigenetic clock: A promising biomarker and practical tool in aging. **Ageing Research Reviews**, v. 81, p. 101743, 2022.
- HORVATH, Steve; RAJ, Kenneth. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. **Nature reviews genetics**, v. 19, n. 6, p. 371-384, 2018.
- IZADI, Mehran *et al.* Epigenetic biomarkers in aging and longevity: Current and future application. **Life Sciences**, p. 122842, 2024.
- JIANG, Shuang; GUO, Yuchen. Epigenetic clock: DNA methylation in aging. **Stem cells international**, v. 2020, n. 1, p. 1047896, 2020.
- LI, Yuanyuan. Modern epigenetics methods in biological research. **Methods**, v. 187, p. 104-113, 2021.
- MATSUURA-SUZUKI, Eriko *et al.* METTL18-mediated histidine methylation of RPL3 modulates translation elongation for proteostasis maintenance. **Elife**, v. 11, p. e72780, 2022.
- MENG, Huan *et al.* DNA methylation, its mediators and genome integrity. **International journal of biological sciences**, v. 11, n. 5, p. 604, 2015.
- MORRIS, Brian J.; WILLCOX, Bradley J.; DONLON, Timothy A. Genetic and epigenetic regulation of human aging and longevity. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1865, n. 7, p. 1718-1744, 2019.
- QURESHI, Irfan A.; MEHLER, Mark F. Epigenetic mechanisms underlying human epileptic disorders and the process of epileptogenesis. **Neurobiology of disease**, v. 39, n. 1, p. 53-60, 2010.
- RAJ, Kenneth; HORVATH, Steve. Current perspectives on the cellular and molecular features of epigenetic ageing. **Experimental Biology and Medicine**, v. 245, n. 17, p. 1532-1542, 2020.
- STOCCORO, Andrea; COPPEDÈ, Fabio. Mitochondrial DNA methylation and human diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 9, p. 4594, 2021.
- WANG, Jing; ZHOU, Wen-Hao. Epigenetic clocks in the pediatric population: when and why they tick?. **Chinese Medical Journal**, v. 134, n. 24, p. 2901-2910, 2021.
- ZHANG, Jie; WANG, Shixiao; LIU, Baohua. New insights into the genetics and epigenetics of aging plasticity. **Genes**, v. 14, n. 2, p. 329, 2023.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado do Espírito Santo (FAPES), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES), da Fundação Espírito-santense de Tecnologia (FEST) e a Secretaria de Estado da Segurança Pública e Defesa Social (SESP).