



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Lucy Maria Gomes Faria

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Epigenética: uma nova fronteira no tratamento e prevenção do cancro”, referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Olga Simões, da Dra. Patrícia David e do Professor Doutor João Laranjinha, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Lucy Maria Gomes Faria

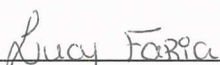
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Epigenética: uma nova fronteira no tratamento e prevenção do cancro”, referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Olga Simões, da Dra. Patrícia David e do Professor Doutor João Laranjinha, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2022

Eu, Lucy Maria Gomes Faria, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêutica, com o nº 2017269416, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulado “Epigenética: uma nova fronteira no tratamento e prevenção do cancro” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 8 de setembro de 2022.



(Lucy Faria)

Agradecimentos

Aos meus pais, aos meus irmãos e às minhas cunhadas pelo apoio e carinho incondicional;

À CAVE DIREITA por me ter dado pessoas que levo comigo para a vida;

A todos os meus amigos que conheci em Coimbra e fizeram com que estes 5 anos tenham sido uma experiência inesquecível;

Ao Duarte por me ter acompanhado ao longo do meu percurso e ter tornado esta fase da minha vida melhor;

Ao Professor Doutor João Laranjinha por me ter orientado ao longo deste último semestre;

À equipa da Plural pelo acompanhamento;

À equipa da Farmácia Nazareth por me ter recebido e orientado tão bem;

Por fim, a Coimbra por ter sido a melhor segunda casa.

A todos, o meu mais sincero OBRIGADA!

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Distribuição Farmacêutica

Introdução.....	7
Análise SWOT.....	8
Pontos Fortes.....	8
Diretor técnico ser farmacêutico	8
Trabalho em equipa.....	8
Ciclo do medicamento no armazém	8
Pontos Fracos	9
Não colocar em prática conhecimento científico:	9
Inexistente relação farmacêutico-utente.....	9
Muito tempo a fazer trabalho de armazém	9
Oportunidade.....	9
Benefício para trabalhar em farmácia comunitária	9
Ganhar iniciativa para trabalhar.....	10
Ameaças	10
Pouca necessidade de farmacêuticos.....	10
Ausente formação de gestão por parte de MICF.....	10
Conclusão.....	11
Referências.....	12

Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Introdução.....	14
Análise SWOT.....	15
Pontos Fortes.....	15
Localização, funcionamento e horário	15
Integração na equipa	15
Utentes fidelizados e qualidade do serviço.....	15
Plano de estágio	16
Pontos Fracos	17
Preparação de medicamentos manipulados.....	17
Nomes comerciais dos Medicamentos.....	17
Número de medicamentos existentes na farmácia.....	17
Oportunidades.....	18
Utilização do SIFARMA 2000® e o novo Módulo Atendimento do SIFARMA®	18
VALORMED	18
Cartão saúde.....	18
Controlo de psicotrópicos e estupefacientes	19
Ameaças	19
Devolução de Receitas em papel	19
Medicamentos esgotados a nível nacional.....	19
Venda de MNSRM fora das farmácias	20
Caso Clínicos.....	20
Conclusão.....	22
Referências.....	23

Parte III – Monografia: “Epigenética: uma nova fronteira no tratamento e prevenção do cancro”

Abreviaturas.....	25
Resumo	27
Abstract	28
Introdução.....	31
Mecanismos epigenéticos mais comuns.....	33
Metilação do DNA.....	33
Modificação das histonas	35
ncRNAs	37
Marcas epigenéticas associadas ao cancro	38
Terapia epigenética	40
Inibidores das DNMTs	41
Inibidores das HDACs.....	42
Nutrição e alimentos que influenciam a expressão génica	43
Restrição calórica (RC)	45
Polifenóis, metilação do DNA e modificação das histonas	46
Considerações Finais.....	49
Referências	50

Parte I

Relatório de Estágio em Distribuição Farmacêutica

Plural – Cooperativa Farmacêutica Coimbra

Sob orientação da Dra. Olga Simões

Introdução

A Plural – Cooperativa Farmacêutica, CLR, é uma empresa de distribuição por grosso que foi criada em 1974. Atualmente tem armazéns em Coimbra, onde é a sua sede, Porto, Covilhã, Lisboa, Faro e na ilha da Madeira.¹ Tem como missão abastecer, armazenar e distribuir medicamentos aos cooperadores nas melhores condições de acondicionamento e no prazo previsto, de acordo com as Boas Práticas de Distribuição.²

Tem como fornecedores inúmeras indústrias farmacêuticas e como cliente as farmácias comunitárias, clínicas e hospitais com autorização dada pelo INFARMED I.P para vender produtos farmacêuticos.³

A empresa avalia regularmente as necessidades dos clientes para antecipar as respostas, assegurando assim a entrega no prazo previsto. Também assegura e valoriza as suas capacidades profissionais ao estimular a participação na melhoria contínua do desempenho da empresa e, ainda, incentiva a colaboração com os fornecedores, de modo a assegurar o fornecimento antecipado, em boas condições e de acordo com as expetativas dos clientes.²

A plural+udifar oferece vários serviços, sendo estes: Plural entrega, Apoio ao Cliente, Pedidos/Encomendas, Plural Calibração, Plural Verde, Plural Formação, Plural Inventário, Plural Consumíveis, Plural Saúde, Plural Social e ainda, Plural Emprego.⁴

Uma vez que uma cooperativa no mercado não pode ter apenas a perspetiva empresarial, a Plural fortifica as relações humanas com os seus cooperadores, fornecedores ou parceiros através de uma intervenção juntos na comunidade onde estão inseridos. A cooperativa associa-se assim a diversos projetos de intervenção social e preservação do meio ambiente.^{5,6}

Sendo uma cooperativa, é constituída pelo Conselho de Administração e a Direção. Atualmente, o presidente do Conselho de Administração é o Dr. Miguel Silvestre e em cada armazém está presente sempre um farmacêutico, sendo a Dra. Olga Simões a responsável pelo armazém de Coimbra.⁷

Análise SWOT

Pontos Fortes

Diretor técnico ser farmacêutico

É obrigatório que o diretor técnico dos armazéns de distribuição por grosso seja farmacêutico. Este fica responsável pelo armazém de distribuição, onde são armazenados os medicamentos, logo é importante um bom armazenamento e uma boa arrumação para facilitar o aviamento pelos colaboradores, tentando minimizar os erros. É de extrema importância ter a noção das condições necessárias, tais como a temperatura e humidade que cada medicamento deve estar armazenado e ter todos os devidos cuidados com os medicamentos com substâncias controladas, tais como narcóticos e psicotrópicos. Uma das principais funções do diretor técnico nesta área é avaliar quais os produtos que têm mais saída de modo a auxiliar a chegada do medicamento à farmácia no tempo previsto, uma vez que existem máquinas automáticas onde estão armazenados os mais requisitados.

Trabalho em equipa

A equipa da Plural é extremamente receptiva e sempre se mostraram disponíveis para ajudar em qualquer dificuldade. Passando pela diretora técnica, como os trabalhadores de logística, motoristas e colaboradores de outros departamentos. Nos dois meses de estágio passei pelos vários setores, desde a receção de medicamento, aviamento, verificação de *stock*, devoluções, onde concluí que a empresa possui uma equipa dinâmica, que se ajudavam uns aos outros. Claramente isto é possível graças à diretora técnica como também pelo chefe de armazém, Sr. Paulo Alves que esteve sempre disposto a auxiliar em qualquer momento.

Ciclo do medicamento no armazém

Durante o estágio, passei por todos os setores do armazém, as reclamações, a receção de medicamentos, as vendas diretas e os aviamentos (automático e semi-automático), com a supervisão do chefe de armazém, que é o responsável pelo processamento e controlo das encomendas. Os produtos chegam à Plural dos laboratórios e vão para a área de receção de mercadorias, onde são identificados quanto à sua localização, no local de armazenar, os produtos são colocados na posição que é atribuída, tendo em conta a regra *First Expire, First Out*. A reposição do *stock* é feita antes e depois do aviamento de modo a garantir *stock* suficiente na hora do aviamento, onde os baques passam pelos tapetes rolantes para que os colaboradores coloquem os produtos consoante as estações.

Pontos Fracos

Não colocar em prática conhecimento científico

Não coloquei em prática qualquer conhecimento obtido durante os cinco anos de MICE. Apesar de um dos objetivos do estágio curricular ser colocar em prática o que aprendemos, para as tarefas que realizei não foi necessário.

Inexistente relação farmacêutico-utente

O papel do farmacêutico, usualmente, é ao lado do utente, auxiliando sempre que necessário, uma vez que é um agente de saúde pública, especialista do medicamento. No entanto, na distribuição por grosso não acontece, o papel do farmacêutico nesta área é virado para a gestão do medicamento, como sendo “só mais uma caixa”.

Muito tempo a fazer trabalho de armazém

Cada funcionário tem as suas responsabilidades no armazém, como os estagiários são inexperientes, o papel baseia-se no abastecimento dos canais nas máquinas automáticas DAS e LMS, apoio ao sistema de frio MVC, triagem dos produtos recebidos pelo departamento das reclamações e ajudar na gestão de *stock*. Apesar destas tarefas serem de extrema importância, ao longo dos dois meses tornou-se monótono, não conseguindo aprender muito sobre a área farmacêutica.

Oportunidades

Benefício para trabalhar em farmácia comunitária

Ao longo do estágio percebi quais os produtos que são mais pedidos pelas farmácias, sendo maioritariamente para doenças crónicas. Apesar do armazém fornecer a muitas farmácias com bastante variedade de produtos consegui conhecer e reconhecer várias embalagens e nomes comerciais. Entender o ciclo do medicamento desde que sai da indústria até chegar à farmácia foi muito benéfico para conseguir detetar mais facilmente possíveis erros. No setor das reclamações percebi como funciona o sistema de reclamações e devoluções da Plural, percebendo então quais os motivos principais para a devolução, que são vários, desde ao pedido por engano, ao com curto prazo de validade e até ao danificado. Entender como são resolvidas estas situações preparou-me para perceber quando é que uma farmácia tem ou não condições e motivos para devolver o artigo e esta ser aceite.

Ganhar iniciativa para trabalhar

Durante estes meses houve alturas em que não tinha nenhuma tarefa atribuída, daí ganhar autonomia para fazer alguma coisa. Tentei sempre ajudar em algo de modo a ser útil e produtiva e assim, aprender coisas novas.

Ameaças

Pouca necessidade de farmacêuticos

Inicialmente pensava que numa distribuidora farmacêutica fosse um dos locais onde o farmacêutico tivesse mais oportunidade de emprego, no entanto não é que isso que acontece pois os farmacêuticos aqui são pouco, sendo apenas na direção técnica, que é obrigação pelo INFARMED I.P.

Ausente formação de gestão por parte de MICE

Sendo obrigatório o diretor técnico ser farmacêutico e este ter um papel muito relacionado com a gestão, tanto de produtos e equipamentos, como também das pessoas, o nosso curso não nos dá valência suficiente para exercer um papel assim. O que seria importante pois aumentaria os nossos conhecimentos e qualidades, uma vez que atualmente muitos cargos que podiam ser facilmente ocupados por farmacêuticos estão a ser ocupados por outros profissionais.

Conclusão

O medicamento está sujeito a normas de eficácia, segurança e qualidade ao longo do seu ciclo. Como passa por várias fases desde o laboratório até ao seu destino final é importante seguir sempre um conjunto de procedimentos para manter a qualidade ao longo do ciclo.

O farmacêutico na área de distribuição, apesar das oportunidades serem poucas, é necessário ser um profissional muito responsável, organizado e dinâmico uma vez que as tarefas que são atribuídas não são apenas da área científica, mas também de gestão. O farmacêutico é responsável por todas as atividades da distribuição, pois delega tarefas, mas nunca responsabilidades. O setor é muito regulamentado e é necessário estar sempre em cumprimento.

Apesar das tarefas que eu realizei na Plural não serem as tarefas que um farmacêutico faz nesta área, foi importante entender a dinâmica e estrutura da empresa, tal como todo o ciclo do medicamento.

Foi gratificante ver a minha evolução ao longo do estágio pois foi o meu primeiro contacto com o trabalho e com o pertencer a um grupo de trabalho.

Referências

1. PLURAL+UDIFAR - Quem somos – História [Acedido a 3 de março de 2022]. Disponível em: https://www.plural.pt/quem-somos/historia_16
2. PLURAL+UDIFAR – Quem somos – Política e Missão. [Acedido a 3 de março de 2022]. Disponível em: https://www.plural.pt/quem-somos/politica-e-missao_14
3. PLURAL+UDIFAR – Quem somos – A nossa cultura. [Acedido a 3 de março de 2022]. Disponível em: https://www.plural.pt/quem-somos/a-nossa-cultura_15
4. PLURAL+UDIFAR – Serviços – Serviços Multipharma. [Acedido a 3 de março de 2022]. Disponível em: https://www.plural.pt/servicos/servicos-multipharma_34
5. PLURAL+UDIFAR – Comunidade plural+udifar – Responsabilidade Ambiental. [Acedido a 3 de março de 2022]. Disponível em: https://www.plural.pt/comunidade-plural/responsabilidade-ambiental_41
6. PLURAL+UDIFAR – Comunidade plural+udifar – Responsabilidade Social. [Acedido a 3 de março de 2022]. Disponível em: https://www.plural.pt/comunidade-plural/responsabilidade-social_40
7. PLURAL+UDIFAR – Quem somos – Organograma. [Acedido a 3 de março de 2022]. Disponível em: https://www.plural.pt/quem-somos/organograma_18

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Nazareth

Sob orientação da Dra. Patrícia David

Introdução

O Farmacêutico é um profissional de saúde com um papel de extrema importância na saúde pública, uma vez que a farmácia comunitária devido à sua acessibilidade é o primeiro contato do utente doente. Assim, o farmacêutico deve promover o uso racional do medicamento como também deve verificar a necessidade de aconselhar a ida ao médico.

O que permite o farmacêutico desempenhar as responsabilidades que lhe são atribuídas são os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos do curso Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). O seu papel passa por dispensar Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), saber as suas indicações terapêuticas, os riscos associados ao seu uso e as suas contraindicações, medições de parâmetros fisiológicos, administração de medicamentos, assim como promover estilos de vida saudáveis e aconselhar uma consulta médica, se necessário.

A farmácia comunitária destaca-se na distribuição, armazenamento, obtenção, preparação de todos os medicamentos e produtos de saúde com que trabalha. Sendo o medicamento a parte fulcral dos serviços de saúde e é utilizado tanto para prevenção, tratamento ou mesmo diagnóstico nos humanos e animais.

Para terminar o meu percurso académico escolhi como farmácia de estágio a farmácia Nazareth sob orientação da Dra. Ana Patrícia David entre 10 de abril e 29 de julho de 2022, cumprindo 670h de estágio.

Como exigido pelas Normas Orientadoras, este relatório de estágio encontra-se redigido sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

Análise SWOT

Pontos Fortes

Localização, funcionamento e horário

A Farmácia Nazareth localiza-se em Coimbra e está situada na Avenida Dom Afonso Henriques. A sua abertura foi em 2017, depois de se transferir da baixa de Coimbra. A localização da farmácia é benéfica, uma vez que está numa área residencial não rodeada por outras farmácias, com público-alvo mais envelhecido, mas com alguma procura por jovens do secundário, do universitário, assim como uma população jovem adulta no ativo. O atendimento feito pela equipa permitiu a fidelização de muitos utentes nesta zona, o que permite um atendimento personalizado. Os utentes são normalmente com algum grau de literacia em saúde, nomeadamente médicos reformados, o que altera completamente o aconselhamento farmacêutico. Para além disso, à sua volta existem vários locais de saúde, tal como, o Centro de Saúde de Celas, a Ordem dos Médicos, uma clínica dentária, a Maternidade Professor Bissaya Barreto e a Maternidade Daniel de Matos, sendo favorável para os utentes como para a farmácia.

Integração na equipa

A farmácia é constituída por três farmacêuticos e um técnico de farmácia. A equipa tem uma vasta experiência, preocupando-se com os utentes e promovendo o bem-estar da comunidade.

A equipa foi, sem dúvida alguma, um dos pontos altos do meu estágio, o bom ambiente entre a equipa facilitou a minha integração em todo o processo de aprendizagem. Sempre se mostraram dispostos para tirar todas as minhas dúvidas e partilhar conhecimentos. A minha orientadora, a Dra. Patrícia sempre esteve disposta para me ajudar e guiar o meu estágio. Em conjunto com o Dr. Ricardo e o Sr. Rui estiveram disponíveis para me ajudar em qualquer tarefa de modo a aumentar a minha confiança para fazer o atendimento, na gestão de encomendas, na gestão de devoluções, etc.

Utentes fidelizados e qualidade do serviço

A grande maioria dos utentes que frequentam a farmácia são pessoas já fidelizadas, que já frequentavam a farmácia quando se situava na Baixa de Coimbra ou então já frequenta a farmácia desde que abriu. Como os utentes já frequentavam a farmácia, conseguia ter acesso

ao seu historial medicamentoso e assim, permitia-me dispensar o medicamento do laboratório que estão habituados a tomar, evitando assim a possibilidade de trocas.

Esta farmácia é frequentada principalmente por médicos reformados, que prescrevem através de receitas manuais, utilizando exceções legais para o efeito (falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio e até 40 receitas por mês). Tendo em conta que atualmente este tipo de receitas não é tão utilizado, o facto de ter tido a possibilidade de processar inúmeras receitas destas foi bastante benéfico.

Plano de estágio

O meu estágio começou no “*backoffice*” durante os primeiros meses e só depois passei para o “*frontoffice*” e comecei a fazer atendimento ao utente. O facto de ter começado assim ajudou a familiarizar-me com o SIFARMA 2000[®], com os nomes comerciais e respetivos princípios ativos, medicamentos com mais saídas e as suas indicações e contra-indicações.

A minha primeira tarefa foi a receção de encomendas e arrumação dos medicamentos nos seus respetivos locais, onde é crucial a verificação do prazo de validade, tanto dos produtos em *stock* como dos que estamos a colocar, de forma *first expired, first out*.

Quando passei para o *frontoffice*, iniciei a observar os atendimentos realizados pela minha orientadora de estágio, onde tirei sempre dúvidas sobre várias funcionalidades. Com o passar do tempo, comecei a fazer o atendimento autónomo onde presenciei inúmeras situações, processar recitas manuais, receitas eletrónicas materializadas e desmaterializadas e aconselhamento farmacêutico.

O plano de estágio da Farmácia Nazareth foi crucial para o sucesso do meu estágio, tanto pela aplicação dos conteúdos do plano do MICF como pela aprendizagem dos procedimentos logísticos do quotidiano de uma farmácia.

Em suma realizei as seguintes tarefas:

- Receção de encomendas, armazenar e gerir *stocks*;
- Verificar semanalmente as temperaturas/humidade da farmácia e do frigorífico;
- Marcar, procurar e ceder os produtos reservados;
- Organizar os resumos das faturas das distribuidoras farmacêuticas;
- Efetuar as devoluções;
- Contactar com as distribuidoras farmacêuticas para reclamações e pedidos;

- Conferir as receitas e organizar por lotes e/ou organismos;
- Organizar documentos;
- Fazer atendimento ao público;
- Participar na realização da faturação mensal aos organismos;
- Verificar circulares, do laboratório ou do Infarmed, como informação sobre a retirada ou suspensão de medicamentos.

Pontos Fracos

Preparação de medicamentos manipulados

Na farmácia Nazareth tive poucas oportunidades de preparar medicamentos manipulados. O mais próximo de manipulado é o caso do Clamoxyl[®], com o princípio ativo amoxicilina¹ e esta possui baixa estabilidade, daí a sua preparação ser realizada apenas quando se vai iniciar o tratamento, caso o utente assim o pretenda. Assim, não tive oportunidade de colocar em prática os conhecimentos adquiridos na disciplina Farmácia Galénica.

Nomes comerciais dos Medicamentos

As receitas eletrónicas vêm com a informação completa do medicamento, como a denominação comum internacional (DCI), dosagem, forma farmacêutica, embalagem e posologia, no entanto, quando um utente chegava à farmácia pedindo um medicamento pelo nome comercial, tinha alguma dificuldade e por isso, auxiliava-me do SIFARMA[®] de modo a obter a informação necessária ou pedia ajuda aos meus colegas.

Contudo, com o passar do estágio apercebi-me que este conhecimento apenas é adquirido com a prática e por isso, consegui ultrapassar esta dificuldade, principalmente graças à receção de encomendas, arrumação dos medicamentos e verificação dos prazos de validade.

Número de medicamentos existentes na farmácia

Apesar de ser uma farmácia grande e com várias vendas, requer uma boa gestão dos produtos, uma vez que não é rentável ter muitas unidades da mesma referência devido aos prazos de validade e por isso, o stock existente não era muito. Isto fazia com que tivéssemos de encomendar os produtos específicos e os utentes tinham de voltar lá mais uma vez para levantar a encomenda. Embora muitos dos utentes sejam já regulares na farmácia, é desagradável quando acontece inúmeras vezes, daí tentar-se ao máximo fazer uma boa gestão das necessidades dos utentes.

Oportunidades

Utilização do SIFARMA 2000[®] e o novo Módulo Atendimento do SIFARMA[®]

Utilizei o SIFARMA 2000[®] na vertente logística (*backoffice*), onde fazia a receção das encomendas, fazia as encomendas diárias e instantâneas diretamente aos fornecedores, controlar os *stocks*, prazos de validade, gerir as devoluções e obter informações detalhadas sobre o histórico de vendas.

O atendimento ao balcão é feito no Módulo Atendimento SIFARMA[®], sendo este mais fácil de operar. Tem como vantagens em relação ao anterior a possibilidade de consultar o histórico terapêutico de um utente com ficha na farmácia, criação de campanhas promocionais internas e ainda a adição de novos produtos em qualquer fase do atendimento mesmo no menu de pagamento, sendo assim mais fácil de gerir. Sendo um atendimento mais simples para mim, tanto na consulta da informação científica como nas encomendas instantâneas, quando falta um medicamento na farmácia.

A possibilidade de trabalhar com os dois *softwares* foi vantajoso uma vez que nem todas as farmácias estão a utilizar o novo Módulo Atendimento SIFARMA[®].

VALORMED

A recolha de medicamentos e resíduos de embalagem é promovida pelo VALORMED que protege o meio ambiente pois sensibiliza a população para a recolha de medicamento que estejam fora de validade ou que já não sejam usados.

Na farmácia Nazareth muitos dos utentes dirigiam-se à farmácia para entregar estes produtos, o que é muito benéfico ver uma população mais consciencializada sobre a saúde ambiental e pública.

Cartão Saúde

O Cartão Saúde tem como vantagem fidelizar os utentes às farmácias portuguesas. Ao longo do estágio tive a oportunidade de dar uso ao cartão saúde dos utentes. Este cartão é muito vantajoso uma vez que com a acumulação de pontos conseguem trocar por outros produtos ou fazer descontos na hora da compra.

Controlo de psicotrópicos e estupefacientes

Esta classe de medicamentos é sujeita a uma legislação específica, pois segundo as tabelas I e II do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, e n.º I do artigo 86º do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro, estes contêm princípios ativos classificados como estupefacientes ou psicotrópicos e podem causar dependência.

Este tipo de medicamento pode ser prescrito através de receitas manuais ou eletrónicas, mas é considerada uma receita especial pois tem de ser prescrita isoladamente (no caso das manuais).

O farmacêutico tem de ter um cuidado exclusivo tanto na receção, no prazo de validade como na venda. Na dispensa do medicamento, o Módulo de atendimento SIFARMA[®] exige a introdução dos dados necessários, informação do médico prescriptor, do doente e do adquirente.

Ameaças

Devolução de Receitas em papel

Uma das minhas tarefas era conferir as receitas manuais, no entanto, por vezes depois do fecho da faturação aparecem falhas em relação ao cumprimento das exigências estabelecidas pelos organismos (como por exemplo: a falta de assinalar a exceção legal), sendo a receita devolvida à farmácia e por consequência, não há pagamento do valor de participação. Como na farmácia Nazareth muitos dos utentes eram os próprios prescritores era fácil corrigir os erros existentes, no entanto há sempre a possibilidade de a farmácia ficar prejudicada.

Medicamentos esgotados a nível nacional

Durante a receção de encomendas apercebi-me que em várias faturas apareciam inúmeros medicamentos esgotados nos armazéns dos fornecedores, o que provoca um descontentamento dos clientes, sempre que possível tentei minimizar o problema através da dispensa de medicamentos do mesmo grupo homogéneo, no entanto, não há essa possibilidade em todos os casos. Muitos destes medicamentos são de uso terapêutico prolongado, por isso a sua paragem poderia colocar o doente em risco.

Venda de MNSRM fora das farmácias

A farmácia comunitária tem cada vez mais dificuldade em combater os preços dos MNSRM, dermocosmética como também de dispositivos médicos vendidos em outros locais. Tendo isto em conta, é de extrema importância o aconselhamento personalizado, que nos diferencia de outros locais, e seguro de modo a evitar a automedicação irresponsável.

Casos Clínicos

Caso 1

Utente do sexo feminino, com cerca de 25 anos dirigiu-se à farmácia e pede Fosfomicina Monuril® saquetas pois costuma ter infeções urinárias recorrentes e sentia que estava a iniciar uma. Questionei-lhe quais eram os sintomas que estava a sentir, o qual me respondeu algum ardor ao urinar, uma maior vontade de ir à casa de banho e prurido.

Perante esta situação, expliquei que a Fosfomicina Monuril® só podia ser dispensada com receita médica² e que a sua utilização deve ser limitada devido à resistência aos antibióticos. No entanto, dei-lhe a conhecer o Advancis Uritabs®, que é um suplemento alimentar composto por arando vermelho, uva ursina e ainda, frutooligosacáridos (FOS), tem propriedades antibacterianas, antissépticas e anti-inflamatórias. Aconselhei tomar 2 comprimidos após o pequeno-almoço e o jantar durante 5 dias e após isso, tomar 1 comprimido após o pequeno-almoço para prevenção. Reforcei a importância de beber muita água, ir à casa de banho sempre que sentir vontade e fazer uma boa higiene adequada após cada ida à casa de banho, como também, evitar muita humidade e calor na zona íntima, uma vez que assim é mais provável o reaparecimento da infeção. Mesmo assim, se o incomodo não passasse era melhor ir ao médico.

Caso 2

Utente do sexo masculino pede um medicamento para a dor de dente, disse que já tinha tomado um paracetamol, mas a dor não passava. Questionei se tinha alguma doença crónica (por exemplo, asma) ou a fazer alguma terapêutica e disse que não. Então, aconselhei o Reuxen® 250mg, com o naproxeno como princípio ativo, que é um anti-inflamatório não esteroide³, um comprimido 12h em 12h durante ou entre as refeições durante 2 a 5 dias. Ainda assim, disse que se a dor permanecesse era melhor ser visto pelo Médico Dentista.

Caso 3

Uma utente dirigiu-se à farmácia com muita tosse e expetoração, o nariz congestionado e com muita dor de garganta. Logo de início questionei se já tinha feito um teste ao COVID-

19, ao que me disse que não, mas já tinha pensado nisso. Logo, mesmo nesse instante ela quis fazer o teste. Daí a 15 minutos soube que estava negativa, então aconselhei o Fluimucil® 600mg, com acetilcisteína como princípio ativo⁴, adverti que devia tomar um comprimido efervercente durante a manhã ou tarde e não à noite, uma vez que iria provocar mais tosse no início de modo a libertar a expetoração e ao estar deitado é mais difícil a libertação. Para o nariz congestionado, o Vibrocil Actilong® com cloridrato de xilometazolina⁵, 2 pulverizações por narina 3 vezes por dia. E para a dor de garganta, o Strepfen®, com flurbiprofeno com ação anti-inflamatória e analgésica⁶, e colocar uma pastilha na boca a cada 4 horas, não ultrapassando as 5 unidades em 24 horas. Ainda assim, disse que se não melhorasse em 3 dias devia ir ao médico.

Caso 4

Utente chegou à farmácia a pedir um suplemento para o sistema imunitário uma vez que teve COVID-19 há 2 semanas e ainda se sentia muito em baixo.

Aconselhei o 1 comprimido por dia do Imunavit® para reforçar o sistema imunitário e que seria uma boa hipótese como complemento no tratamento de doenças do trato respiratório. É constituído por Vitamina C, Zinco, Equinácea, Própolis e Vitamina D3. Como medidas não farmacológicas recomendei uma alimentação equilibrada e variada com bastante hidratação (água).

Caso 5

Utente chegou à farmácia a pedir ajuda para parar a diarreia uma vez que o impedia de trabalhar. Questionei se tinha algum sintoma associado, como sangue nas fezes, vómitos ou náuseas, o que foi negado. Assim sendo, aconselhei o Imodium Rapid®, que são comprimidos orodispersíveis com loperamida como princípio ativo⁷, que vai diminuir o peristaltismo e consequentemente, aumentar o tempo de trânsito intestinal. Como posologia devia iniciar com 2 comprimidos e tomar 1 comprimido após cada dejeção. Aconselhei também o Atyflor® para regular a flora intestinal. Deve ser tomada uma saqueta por dia diluída em água, durante ou após as refeições.

Como medidas farmacológicas recomendei uma alimentação saudável e leve com poucas fibras e muita hidratação (água ou sumos naturais) de modo a evitar a desidratação. Ainda alertei que se a diarreia não passasse após 48 horas deveria ir ao médico.

Conclusão

Através do estágio percebi a importância do farmacêutico na sociedade. Muitas vezes é o primeiro local que recorrem quando têm algum problema, maior ou menor, e encontram na farmácia um serviço de saúde onde aviam as suas receitas, um local onde são atendidos com muita dedicação pelos farmacêuticos, dando-lhes confiança para esclarecer dúvidas.

O estágio curricular em farmácia comunitária foi fulcral no meu percurso académico, consegui superar algumas dificuldades que tinha a nível pessoal ao deparar-me com várias situações diferentes que fazem parte do dia-a-dia da profissão, fez com que me conseguisse expressar de maneira diferente com as pessoas, sendo muito importante para o meu trabalho futuro.

Para concluir, queria agradecer à equipa da farmácia Nazareth por me ter ajudado a nível pessoal e a nível profissional, sem dúvida alguma é uma parte da minha vida que jamais esquecerei.

Referências

1. INFARMED – Clamoxy[®] - Resumo das Características do Medicamento. [Acedido a 1 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
2. INFARMED – Fosfomicina Monuril[®] - Resumo das Características do Medicamento. [Acedido a 1 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
3. INFARMED – Reuxen[®] - Resumo das Características do Medicamento. [Acedido a 1 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
4. INFARMED – Fluimucil[®] - Resumo das Características do Medicamento. [Acedido a 1 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
5. INFARMED – Vibrocil Actilong[®] - Resumo das Características do Medicamento. [Acedido a 1 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
6. INFARMED – Strepfen laranja sem açúcar[®] - Resumo das Características do Medicamento. [Acedido a 1 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
7. INFARMED – Imodium Rapid[®] - Resumo das Características do Medicamento. [Acedido a 1 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

Parte III

Monografia

“Epigenética: uma nova fronteira no tratamento e prevenção do cancro”

Sob orientação do Professor Doutor João Laranjinha

Abreviaturas

5-Aza-CdR - 5-aza-2'-desozicitidina

5-Aza-CR - 5-azacitidina

5mC - 5-metilcitosina

AOE - 2-amino-8-oxo-9,10-epoxidecanoil

COX 2 - cicloxigenase 2

CpG - citosina-fosfato-guanina

DNA - ácido desoxirribonucleico

DNMT - DNA metiltransferases

ER - recetor de estrogénio

FDA - Food and Drug Administration

HATs - histonas acetiltransferases

HDAC - histonas desacetilases

iRNA - RNA interferente

KD - dieta cetogénica

miRNAs - microRNA

ncRNAs - RNA não codificante

piRNA - RNA de interação com piwi

PR - recetor de progesterona

RC - restrição calórica

RNA - ácido ribonucleico

SAH - S-adenosilhocisteína

SAHA - ácido hidroxámico suberoilánilida/vorinostate

SAM - S-adenil-I-metionina

siRNA - RNA de interferência pequena

SIRT-1 - Silent Information Regulator 1

TET - ten-eleven translocation

TSA - tricostatina A

Resumo

A epigenética é definida por modificações químicas reversíveis na cromatina (histonas, DNA e RNA não codificante) que regulam a expressão génica sem alteração da sequência de bases no DNA e que podem ser herdadas por via hereditária. As modificações químicas são catalizadas por enzimas, a metilação de bases no DNA, catalisada pela enzima DNA metiltransferase (DNMT) e que consiste na adição de um grupo metilo, a par da acetilação de histonas catalisadas por histona acetiltransferases (HATs), estas são as mais bem estudadas e cujos efeitos estão presentes na fisiopatologia de várias doenças, incluindo o cancro.

As modificações epigenéticas, envolvem, entre outros mecanismos de regulação da expressão génica, a alteração do empacotamento do DNA nas histonas, isto é, alteração da arquitetura da cromatina, facilitando (cromatina numa conformação mais “aberta”) ou dificultando (cromatina numa conformação mais “fechada”) o acesso da maquinaria molecular da transcrição e, logo, da expressão dos genes. Esta noção permite entender que a alteração na cromatina tenha sido associada a várias doenças, incluindo o cancro. Assim, o cancro é visto como uma doença com uma contribuição epigenética fundamental. Vários estudos demonstraram relação entre as alterações epigenéticas e a progressão da doença. Durante a tumorigénese, o epigenoma sofre várias alterações, entre as quais a alteração do padrão de metilação do DNA, nomeadamente a hipermetilação, e desregulação das redes de sinalização envolvendo RNAs não codificantes, sendo estas as mais bem conhecidas.

Estas noções levaram à emergência da terapia epigenética. Os fármacos epigenéticos modulam as atividades das enzimas que ligam (“writers”) ou removem as marcações epigenéticas nas histonas ou no DNA (“erasers”). Por outro lado, é importante reconhecer que o metabolismo, a dieta e fatores ambientais interferem e modulam o padrão epigenético individual e, logo, estão associados com a saúde e a doença. De facto, têm sido identificados componentes da dieta que induzem alterações no epigenoma influenciando o desenvolvimento e a inibição do cancro, embora os estudos sejam predominantemente de natureza fenomenológica. No entanto, a estes componentes podem potencialmente atribuir-se propriedades anticancerígenas e um papel na prevenção do cancro via mecanismos que envolvem a capacidade de inibir DNA metiltransferases e acetiltransferases, entre outros “writers” e “erasers”.

Neste trabalho, pretende-se relacionar as alterações epigenéticas com o desenvolvimento do cancro, em ligação com os potenciais efeito benéfico da nutrição e terapia epigenética.

Palavras-Chave: Epigenética; Metilação do DNA; Modificação das histonas; Cancro; Terapia Epigenética; Nutrição Epigenética.

Abstract

Epigenetics consists reversible chemical modifications of the chromatin (histones, DNA) and non encoding RNA that regulate the gene expression without altering the basic sequence of DNA. These modifications, which are catalyzed by enzymes, can be inherited via a hereditary way. Thus, conversely to the genome, the epigenome is in a dynamic state and it is influenced by both endogenous, environmental and behavior factors, being thus associated with the pathophysiology of various diseases, notably cancer. Two of the most well studied epigenetic modifications are the acetylation of histones and the methylation of DNA catalyzed, respectively by histone acetyltransferase (HAT) and DNA methyltransferase (DNMT).

The epigenetic modifications involve, among other underlying mechanisms that regulate gene expression, the alteration of the DNA packaging on histones, and ensued alteration of the chromatin architecture. Alterations that makes easiers the access of the molecular machinery of transcription to DNA sequences (chromatin in a more “open” conformation), usually turn genes “on” and, on the other hand, alterations that promote a more “closed” conformation. Moreover, epigenetic markers may function as docking platforms for the binding of transcription factors, among other proteins. This notion allows us to understand that the alteration in the chromatin can be associated with various diseases including cancer. Therefore, cancer is currently seen as a disease with fundamental epigenetic contribution. Numerous studies have demonstrated the relation between the epigenetic alterations and the progression of the disease and have established associations between epigenetic patterns and specific types of tumours. In fact, during the tumorigenesis, the epigenome suffers various alterations, being the most well-known the alteration in the pattern of the DNA methylation (hypermethylation) and the deregulation of signaling pathways involving non-coding RNAs.

These notions led to the emergence of the epigenetic therapy. The epigenetic drugs modulate the activities of the enzymes that insert (“writers”) or remove (“erasers”) the epigenetic marks on histones and DNA. On the other hand, it is important to recognize that the metabolism, the diet and the environmental factors interfere and modulate the individual epigenetic pattern and therefore are associated with the individual's health and disease. In fact, several componentes of the diet have been already identified that induce alterations in the epigenome which influence the development and inhibition of the cancer, even though the studies on this matter are predominantly of phenomenological nature. Nonetheless, we can potentially attribute to these dietary components anticancer properties and a role on the

prevention of cancer via mechanisms that involve the capability to inhibit methyltransferases and acetyltransferases DNA, among other “writers” and “erasers”.

In this work, I intend to relate epigenetic mechanisms and concept with the progression of cancer, exploring the potential beneficial effects of both, nutrition and epigenetic therapy, as this might constitute an innovative and novel strategy to promote human health.

Keywords: Epigenetics; DNA methylation; Histone modification; Cancer; Epigenetic Therapy; Epigenetic Nutrition.

Introdução

O metabolismo compreende o conjunto das reações químicas que suportam o desenvolvimento, crescimento, diferenciação e divisão celular de um organismo. Estes processos são suportados por reações enzimáticas de modo a manter a homeostase celular e tecidual em resposta estímulos internos e externos definindo o fenótipo particular de cada indivíduo. A regulação das reações enzimáticas é complexa, mas, no contexto deste trabalho, é importante referir que as enzimas são produtos funcionais dos genes e, portanto, a expressão de um conjunto de genes de um indivíduo determina as suas características internas e intrínsecas através da via hereditária. Recentemente, identificaram-se alterações reversíveis na regulação da expressão genética que envolvem quer a modificação pós tradução de histonas, alterando a organização da cromatina, quer a modificação química de bases do DNA e de RNA não codificante (ncRNA). Estas alterações na regulação da expressão de genes e que ocorrem sem alteração da sequência de DNA designam-se alterações epigenéticas.

A marcação química reversível nas histonas, DNA e ncRNA é catalisada por enzimas que, por sua vez, são alvo de regulação metabólica. As enzimas que adicionam os grupos químicos designam-se por “writers” e as que os removem por “erasers”.

Em suma, o tipo de genes de um indivíduo define as suas características através da via hereditária, mas alterações dinâmicas na expressão génica são importantes na manutenção da homeostase, nomeadamente na resposta celular a estímulos endógenos e exógenos, mas alterações aberrantes da expressão de genes podem iniciar mecanismos patológicos.

O DNA está densamente empacotado na cromatina numa arquitetura que tem os nucleossomas como unidade principal. Os nucleossomas são constituídos por quatro histonas centrais (H2A, H2B, H3 e H4), que juntos formam um octâmero e são rodeados por um segmento de DNA de 147 pares de bases (Cheng *et al.*, 2019; Verbrugge *et al.*, 2011). Tanto os nucleossomas como as histonas têm como função organizar a cromatina e alterações da estrutura da cromatina influenciam a expressão de genes, em regra os genes estão inativos quando a cromatina está condensada e são expressos quando a cromatina está não condensada (Hake *et al.*, 2004). Estas modificações da cromatina são controladas por modificações pós-tradução de histonas (nomeadamente a acetilação de histonas) e, também por modificações do DNA (nomeadamente a metilação de DNA). Como já mencionada as modificações químicas nas histonas e no DNA, a par de marcações químicas em RNAs não codificantes,

constituem as principais marcas epigenéticas (Guil e Esteller, 2009). Coletivamente, estas marcações químicas reversíveis e reguladas no genoma são designadas epigenoma.

Um aspeto crítico acerca do epigenoma e que o distingue do genoma é que aquele é dinâmico, ao contrário do genoma. Logo, o epigenoma pode ser modificado face a estímulos endógenos e exógenos, nomeadamente a dieta.

A população atual tem uma preocupação crescente com os hábitos alimentares. Por isso, é de extrema importância entender como é que os nutrientes se relacionam com o genoma e como podem influenciar os estados de saúde e doença por via de modificações epigenéticas (Ferguson *et al.*, 2007). É bem conhecido há muito tempo que o meio ambiente tem um grande impacto na saúde e na doença e, portanto, a área emergente da epigenética vem trazer um entendimento mais profundo desta relação. Neste contexto, o cancro assume um particular interesse. De facto, sabe-se atualmente que, o cancro tem componentes epigenéticos, uma vez têm que sido encontrados padrões aberrantes de marcações epigenéticas em órgãos de indivíduos afetados por cancro em comparação com indivíduos normais.

Atualmente estão aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) vários medicamentos epigenéticos para inibir a expressão das DNA metiltransferases (DNMTs) e das histonas acetiltransferases (HATs). Estes estes destacam-se Vidaza[®], Decitabine[®], Guadecitabine[®], Vorinostat[®], Belinostat[®], Romidepsin[®], Panobinostat[®], Chidamide[®] e Quisinostat[®].

Mecanismos epigenéticos mais comuns

Tal como já mencionado, a epigenética é definida como alterações hereditárias reversíveis na expressão dos genes e na organização da cromatina sem modificação na sequência de bases do DNA. Mecanicamente consiste em modificações químicas reversíveis na cromatina (histonas, DNA e RNA não codificante) que, por sua vez, regulam a expressão gênica sem alteração da sequência de bases no DNA e que podem ser herdadas por via hereditária. Deste modo, a epigenética altera as características das células, adaptando-as aos fatores ambientais, mantendo a mesma sequência de DNA. As modificações mais bem estudadas são a metilação do DNA, a modificação das histonas e os efeitos do ncRNA (Cheng *et al.*, 2019).

A epigenética é influenciada por vias de sinalização e estímulos extracelulares, nomeadamente a dieta e o ambiente, entre outros. Um aspeto a reter é que os efeitos metabólicos e comportamentais das alterações epigenéticas podem ser temporários ou duradouros.

Metilação do DNA

A metilação do DNA ocorre quando um grupo metilo (CH₃) é adicionado à posição 5-carbono (5C) de uma base de citosina, originando 5-metilcitosina (5mC). O grupo metilo transferido provém do precursor S-adenil-l-metionina (SAM). Esta metilação ocorre em regiões denominadas ilhas CpG (citosina-fosfato-guanina), pois a citosina metilada é aquela que é precedida pela guanina e encontram-se nas zonas promotoras dos genes (Figura 1). A região metilada, em regra (mas não sempre) fica potencialmente inativa, ou seja, silenciada, porque as ligações das proteínas envolvidas na transcrição do gene encontram obstáculos à ligação à sequência no DNA e, assim, a metilação tem como consequência o silenciamento da sequência (Cheng *et al.*, 2019; Etchegaray e Mostoslavsky, 2016).

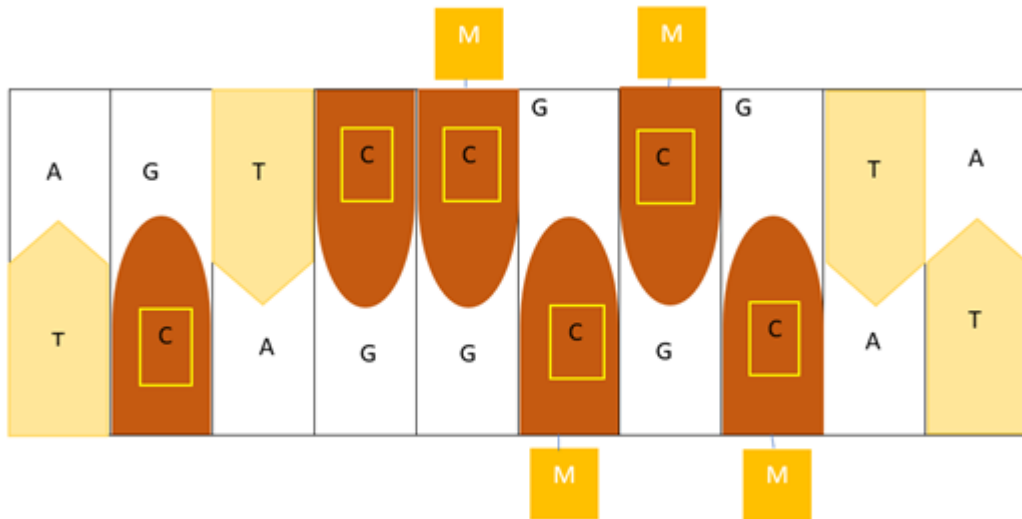


FIGURA 1: A CITOSINA METILADA É AQUELA QUE É PRECEDIDA PELA GUANINA.

A metilação é catalisada por enzimas DNMTs que efetuam a transferência do grupo metilo de SAM para a citosina, criando a S-adenosilhocisteína (SAH) (Figura 2) (Bose, Allen e Locasale, 2020). SAH é hidrolisado a homocisteína, que é reciclada de volta à metionina usando L-metiltetrahidrofolato (5-MTHF) como doador do grupo metilo, sendo que a proporção entre SAH e SAM é mantida por meio de reciclagem de homocisteína em metionina. (Etchegaray e Mostoslavsky, 2016) As DNMTs são uma família constituída por quatro membros, a DNMT1, DNMT3A, DNMT3B e DNMT3L. A DNMT1 é uma metiltransferase de manutenção na mitose durante a replicação do DNA. Já a DNMT3A e DNMT3B em conjunto com a DNMT3L provocam novas metilações (Cheng *et al.*, 2019; Etchegaray e Mostoslavsky, 2016).

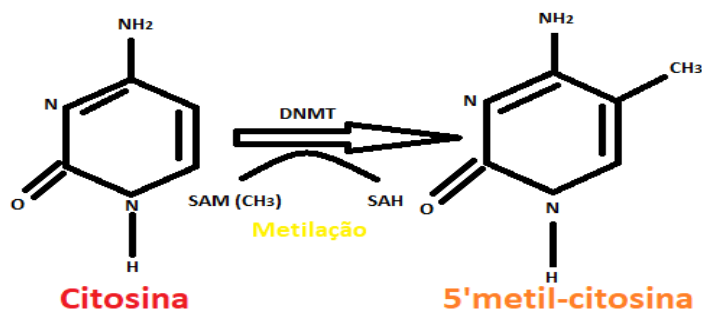


FIGURA 2: METILO PROVENIENTE DO SAM ADICIONADO À POSIÇÃO 5 CARBONO DE UMA BASE DE CITOSINA.

A desmetilação, por seu lado é catalisada pela família de enzimas “tem-eleven translocation” (TET), TET 1, TET2 e TET3 (Cheng *et al.*, 2019; Etchegaray e Mostoslavsky, 2016).

Logo, modificações na atividade destas enzimas (“writers” e “erasers”) podem iniciar um metabolismo aberrante, constituindo-se também como alvos terapêuticos.

A metilação influencia a transcrição dos genes e assim previne a ligação à sequência específica dos fatores de transcrição que necessita a presença de CpG não metilado. Pode ocorrer hipermetilação ou hipometilação: a hipermetilação reduz a expressão dos genes-alvo (tipicamente genes supressores de tumores) e a hipometilação provoca um aumento na expressão génica levando à ativação de genes silenciados (incluindo oncogenes). A expressão e atividade desregulada de DNMTs é observada em inúmeras doenças, sendo o cancro umas das mais notórias (Hardy e Tollefsbol, 2011).

Modificação das histonas

As histonas são proteínas com a função de compactar o DNA e organizá-lo em cromossomas, mas para os genes serem expressos é necessário que o DNA não esteja densamente empacotado. Estas alterações ocorrem no N-terminal das histonas e incluem para além da acetilação (a modificação mais bem estudada), a metilação, a fosforilação, a biotinição e ubiquitinação, entre outras, que podem também provocar alterações na expressão de genes (Bishop e Ferguson, 2015; Hardy e Tollefsbol, 2011).

A acetilação das histonas é catalisada pelas HATs e a desacetilação pelas histonas desacetilases (HDACs) num processo regulado e reversível, do mesmo modo que a metilação é catalisada pelas histonas metiltransferases (HMTs) e a desmetilação pelas histonas demetilases (HDMs). As HATs utilizam como cofator a acetil-coenzima A e podem ser divididas em dois grupos, do tipo A, que estão no núcleo e acetilam histonas na cromatina e do tipo B que acetilam histonas H3 e H4 não nucleossómicas. Já a desacetilação é feita pelas HDACs e estão divididas em quatro classes: I, II, III, IV. As HDACs I, II e IV são dependentes de zinco enquanto a classe III são NAD-dependentes, conhecidas como sirtuínas (Cheng *et al.*, 2019; Hardy e Tollefsbol, 2011).

A acetilação das histonas, por regra, ativa a transcrição enquanto a metilação das histonas promove a ativação ou inibição da transcrição, dependendo do tipo e posição na proteína do resíduo de aminoácido alvo de metilação na histona. Mecanicamente, a

facilitação da expressão do gene por metilação de resíduos de lisina em histonas explica-se pelo facto de, a carga positiva da lisina é neutralizada pelo grupo acetilo, diminuindo assim a interação iónica entre o DNA (carregado negativamente devido aos grupos fosfato ionizados) e a carga positiva da lisina na histona, resultando na estrutura de cromatina aberta e pouco densa, permitindo que inúmeros fatores de transcrição acessem ao DNA e promovam a ativação transcricional de genes (Daniel e Tollefsbol, 2015). A cromatina numa estrutura “aberta” dependente da acetilação da histona atua como um local de ancoragem, um domínio, para recrutamento da maquinaria da transcrição, nomeadamente de proteínas que funcionam como “readers” epigenéticas (proteínas com capacidade para reconhecer sequências específicas no DNA) e que têm um papel essencial na regulação génica (Etchegaray e Mostoslavsky, 2016)

Estas modificações alteram a densidade da cromatina, levando a mudança na acessibilidade do DNA e por consequência, no seu envolvimento na regulação génica (Bishop e Ferguson, 2015). Assim, como conclusão, por regra a hiperacetilação das histonas provoca a ativação de genes, enquanto a hipoacetilação provoca o silenciamento dos genes (Figura 3). Estes processos têm um impacto significativo na carcinogénese uma vez que a atividade desregulada de HATs e HDACs desencadeia processos carcinogénicos (Hardy e Tollefsbol, 2011).

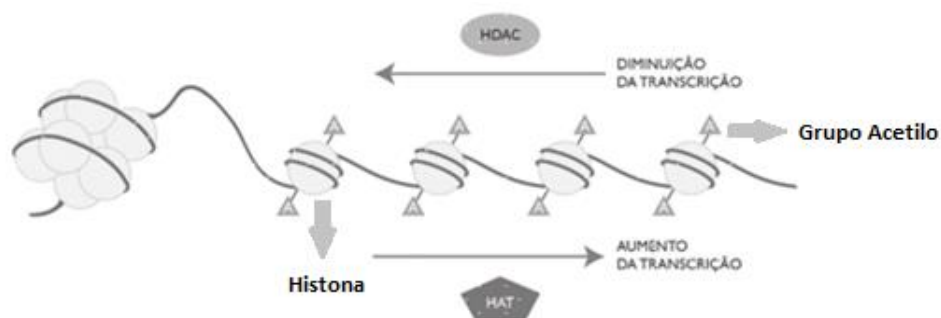


FIGURA 3: ACETILAÇÃO E DESACETILAÇÃO DAS HISTONAS (DORNELES E PERES, 2017)

ncRNAs

Para coordenar vários processos biológicos, o epigenoma coopera com vários fatores reguladores, como fatores de transcrição e ncRNA para regular a expressão ou repressão do genoma (Cheng *et al.*, 2019). O RNA interferente (iRNA) previne a acumulação de transcritos homólogos formando transcritos antisense. Estes agem de modo a regular a expressão génica através de vários mecanismos, como a formação da heterocromatina e inibição da tradução (Daniel e Tollefsbol, 2015).

ncRNAs são pequenas moléculas que constituem grande parte do RNA de uma célula, é composto por cerca de 20 a 30 pares de bases de comprimento e são RNA que não são traduzidos em proteínas. Regulam a expressão génica em até 30% dos genes humanos e pelo menos 60% dos genes codificadores de proteínas. Estes podem ser divididos em várias famílias, incluindo, entre as mais bem conhecidas, os microRNA (miRNA), RNA de interação com piwi (piRNA), RNA de interferência pequena (siRNA) e RNA nucleolar pequeno (Daniel e Tollefsbol, 2015).

Os miRNAs provocam a supressão da expressão génica, modificando a estabilidade dos transcritos e orientando-os para a degradação. No entanto, também aumentam a atividade transcricional em alguns casos (Daniel e Tollefsbol, 2015).

A perda de acetilação das histonas H3 e H4 e dos miRNAs que são transcritos de regiões do DNA onde as ilhas CpG são metiladas de forma aberrante, logo, reprimidas, podem causar o silenciamento dos miRNAs associados (Bishop e Ferguson, 2015).

Marcas epigenéticas associadas ao cancro

A desregulação da cromatina está associada a várias doenças, incluindo o cancro, que é causado por um desequilíbrio nos mecanismos que controlam a proliferação celular e a perda desse controlo pode ter como causa mutações genéticas e aberrações epigenéticas (Bishop e Ferguson, 2015; Etchegaray e Mostoslavsky, 2016). Nos anos mais recentes, e com o avanço da tecnologia que permite a análise do epigenoma demonstrou-se uma relação estreita entre modificações epigenéticas aberrantes e a progressão do tumor (Figura 4). As células cancerígenas alteram o seu epigenoma que se traduz numa reprogramação metabólica com vista a um crescimento rápido, mesmo em ambientes com défice de nutrientes, de modo a satisfazer as necessidades biossintéticas, bioenergéticas e de sinalização da proliferação descontrolada. Logo, modificações na absorção e no metabolismo de carboidratos, lípidos e aminoácidos ocorrem em tumores (Bose *et al.*, 2020; Etchegaray e Mostoslavsky, 2016).

Uma vez que mudanças epigenéticas estão subjacentes à tumorigênese, a epigenética permite não só estudar os mecanismos subjacentes aos fenótipos do cancro, como também implementar possíveis terapêuticas, nomeadamente através da alteração da atividade das enzimas que promovem e removem a marcação epigenética, respetivamente os “writers” e os “erasers”. Modificações bem conhecidas no epigenoma que ocorrem durante a tumorigênese, incluem a hipermetilação regional, especialmente em ilhas promotoras CpG de genes supressores de tumor, mudanças globais nas marcas de modificação de histonas e desregulação nas redes de regulação nas quais os ncRNAs se envolvem (Cheng *et al.*, 2019).

No entanto, é atualmente aceite que as células tumorais têm aberrações em todo o genoma em inúmeros marcadores epigenéticos, incluindo a hipometilação, regulação negativa de miRNAs, hipermetilação do promotor, desacetilação de histonas e regulação positiva da maquinaria epigenética (Hardy e Tollefsbol, 2011).

Por outro lado, é também importante reconhecer que as modificações normais na metilação e desmetilação do DNA com base na expressão alterada de enzimas são associadas ao envelhecimento. De facto, a metilação do DNA tem sido considerada o “relógio biológico” mais fiável. Após a implantação do embrião, muitos CpGs passam por uma metilação de novo e que precede ao longo da vida. Porém, a análise dos padrões de metilação requer um estudo cuidado pois, como já discutido, a alteração de padrões de metilação em genes repressores de tumores e em oncogenes têm sido estudados como marcadores no desenvolvimento do cancro, inativando ou reprimindo a transcrição génica e afetando a estabilidade da cromatina (Cheng *et al.*, 2019). A hipometilação do DNA torna a cromatina menos densa e compacta e

assim, o DNA está disponível para ser transcrito. A hipometilação pode acontecer em sequências repetitivas ou transposições o que leva à instabilidade do genoma. Para além disso, também pode ocorrer a perda de controlo de “imprinting” ou desmetilação de promotores que seriam silenciados em situações normais, levando assim ao cancro. Já a hipermetilação do DNA provoca o silenciamento do gene, sendo a marca mais comum no cancro (Bishop e Ferguson, 2015). A hipermetilação pode levar à perda de função dos genes que são críticos no desenvolvimento do cancro da mama, incluindo aqueles envolvidos na receção de esteroides, adesão celular e inibição de metaloproteínases de matriz, juntamente com o p16 e BRCA1, o recetor de estrogénio (ER) alfa, o recetor de progesterona (PR) e a R-caderina também são hipermetiladas nos genótipos do cancro da mama. Já a hipometilação é identificada em vários tumores sólidos do cancro cervical e ovárico, cancro da próstata, do fígado e cancros hematológicos (Daniel e Tollefsbol, 2015).

Quer o “core” das histonas quer as caudas das histonas podem sofrer modificações pós-tradução. Tal como já referido, estas modificações alteram a função das histonas e regulam mecanismos biológicos através da ativação ou inativação de genes. As alterações de histonas são essenciais na expressão génica e na biologia humana (Cheng *et al.*, 2019). Por exemplo, os promotores são tipicamente ativados quando H3 é trimetilado em lisina 4 (H3K4me3) e inativados após metilação de H3 em Lys27 (H3K27me3). As regiões que os miRNAs têm como alvo estão associados à carcinogénese. Durante a tumorigénese, os miRNAs oncogénicos como miR-155, miR-21 e miR-17-92 são sobre-expressos e miRNAs supressores de tumor, como miR-15-16, são regulados negativamente. Portanto, os ncRNAs estão diretamente envolvidos no cancro ou afetam indiretamente o desenvolvimento do tumor, participando assim em inúmeros eventos epigenéticos (Cheng *et al.*, 2019). Por exemplo, a expressão diminuída da família let-7 de miRNA foi associada ao aumento da tumorigénese. Alguns membros da família let-7 foram observados como infrarregulados em células de câncer de mama e mostraram uma correlação inversa com a expressão de ER alfa (Daniel e Tollefsbol, 2015).

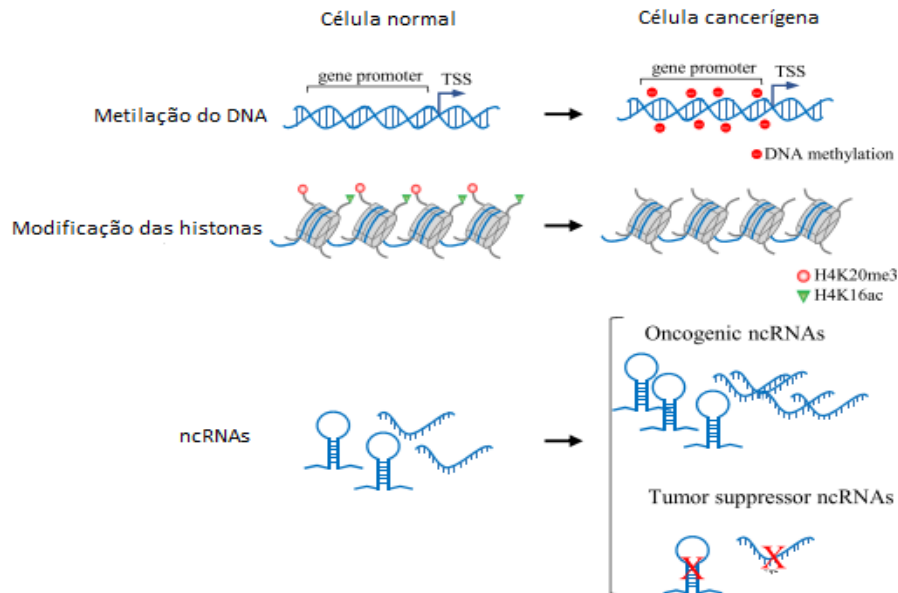


FIGURA 1: REAÇÕES DA EPIGENÉTICA ASSOCIADAS AO CANCRO (CHENG ET AL., 2019).

Terapia epigenética

Considerando, por um lado, que a marcação epigenética é reversível e regulada por enzimas e que, por outro lado, a alteração da marcação em certos genes está associada à gênese de tumores, desde cedo que a modulação do perfil de marcação através da regulação da atividade (ou expressão) das enzimas envolvidas foi uma prioridade no desenvolvimento de potencial terapia epigenética no cancro (Cheng et al., 2019).

Portanto, a terapia direcionada ao epigenoma é uma estratégia inovadora e promissora no tratamento do cancro. Os fármacos convencionais para o tratamento do cancro são, em regra, muito tóxicos, daí ser de extrema importância estudos para conseguir evitar esses transtornos, e por isso os fármacos epigenéticos isolados ou em combinação com os convencionais demonstram um grande avanço na qualidade de vida dos doentes (Aparicio et al., 2009; Cheng et al., 2019).

Atualmente, o problema principal é encontrar um mecanismo em que o fármaco atua apenas em locais específicos e não provoque uma alteração química global no genoma (Aparicio et al., 2009).

O mecanismo mais estudado pelo qual os fármacos baseados na epigenética atuam é através da inibição da atividade ou expressão das DNMTs e HDACs (Figura 5) (Aparicio *et al.*, 2009).

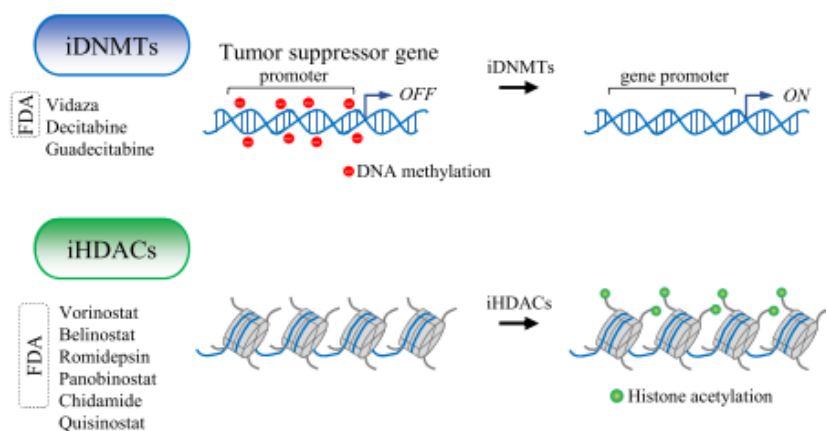


FIGURE 5: MEDICAMENTOS AUTORIZADOS PELA FDA (CHENG *ET AL.*, 2019)

Inibidores das DNMTs

O processo mais eficaz para prevenir a hipermetilação é através do bloqueio de DNMTs, embora haja ainda problemas relacionados com a especificidade e localização das metiltransferases. Os inibidores da metilação do DNA podem ser divididos em dois grupos: análogos de nucleósidos e análogos de não nucleósidos (Bennett e Licht, 2017).

Os análogos de nucleósidos têm um anel de citosina modificado e são transformados em nucleótidos e incorporados no DNA ou RNA recém-sintetizados. As DNA-metiltransferases estão ligadas por complexos covalentes com os análogos, o que inibe a metilação (Bennett e Licht, 2017).

A 5-azacitidina (5-Aza-CR ou medicamento comercializado- Vidaza[®]) e a 5-aza-2'-desozicitidina (5-aza-CdR ou decitabina ou medicamento comercializado - Dacogen[®]) são os agentes de desmetilação mais estudados e promissores. O mecanismo de ação destes é incorporar estes azanucleótidos na cadeia de DNA onde se irão ligar covalentemente à DNMT1 irreversivelmente, levando à sua inibição causando a diminuição dos estados de metilação (Bennett e Licht, 2017; Roberti *et al.*, 2019).

A dihidro-5-azacitidina é um análogo biologicamente ativo e quimicamente estável da 5-Aza-CR com toxicidade diminuída e devido à sua estabilidade pode ser administrada por via intravenosa prolongada (Cheng *et al.*, 2019).

Os medicamentos aprovados pela FDA são 5-Aza-CR e 5-Aza-CdR. Devido à sua preferência intrínseca pelo DNA recém sintetizado, tendem a afetar as células em divisão, logo, as células cancerígenas. Os efeitos colaterais destes análogos nucleosídeos são de risco mutagênico e instabilidade genômica, mas os análogos não nucleosídeos são capazes de evitar esses efeitos colaterais (Cheng *et al.*, 2019).

Muitos análogos não nucleosídeos foram desenvolvidos para evitar a hipermetilação do DNA. Esses medicamentos são pequenos inibidores moleculares que visam os sítios catalíticos nas metiltransferases em vez de serem incorporados ao DNA e por isso os efeitos tóxicos são menores. A hidralazina é um análogo não nucleosídeo que atualmente é um antihipertensor, no entanto, existem vários estudos para o seu potencial no tratamento do cancro. A procainamida é outro medicamento promissor para a supressão do tumor (Baer-Dubowska *et al.*, 2011).

A 5-Aza-CdR comparativamente aos inibidores não nucleosídeos tem melhor eficácia na inibição da desmetilação do DNA (Cheng *et al.*, 2019).

Inibidores das HDACs

A administração de inibidores de HDAC regula apenas um pequeno número de genes, no entanto, induz uma diminuição rápida na expressão do gene, o que indica que um conjunto de genes celulares é exclusivamente sensível à regulação da acetilação de histonas.

Estes inibidores podem ser divididos em cinco grupos tendo em conta a estrutura molecular: ácidos gordos de cadeia curta, ácidos hidroxâmicos, benzamidas, peptídeos cíclicos e cetonas eletrofílicas (Cheng *et al.*, 2019).

Estas moléculas são constituídas por duas partes, uma que liga à enzima e tem a responsabilidade da especificidade e outra que inativa a atividade enzimática. Como muitas HDACs são dependentes de zinco a inativação dá-se através do sequestro de iões de zinco no local ativo da enzima (Baer-Dubowska *et al.*, 2011).

O grupo dos ácidos hidroxâmicos é a classe mais estudada e as análises estruturais de tricostatina A (TSA) e do ácido hidroxâmico suberoilânilida (SAHA) mostraram que estes são inibidores não competitivos de HDACs, uma vez que partilham homologia com HDAC classe I e II, o que os torna mimetizadores dos substratos de lisina. Além disso, estes quelam o zinco de forma bidentada o que é importante para a atividade enzimática (Cheng *et al.*, 2019).

Os peptídeos cíclicos podem ser divididos em dois grupos: tetrapeptídeos cíclicos contendo uma porção 2-amino-8-oxo-9,10-epoxidecanoil (AOE) (HC-toxina, trapoxina) e peptídeos cíclicos sem porção AOE (apicidina e omidepsina). O grupo epoxicetona é importante para que os inibidores se liguem aos iões de zinco ativos, mas a ligação à base de epoxicetona é irreversível. Trapoxina é um peptídeo fúngico e pode inibir irreversivelmente a atividade de HDACs. A romidepsina, também conhecida por FK228, depende de um dos grupos tios para coordenar o ião zinco do sítio ativo (Cheng *et al.*, 2019).

Em 2006, SAHA (vorinostat[®]) foi aprovado pela FDA para o tratamento do cancro, como inibidor de HDAC. Romidepsin (Istodax[®]) foi o segundo inibidor de HDAC aprovado, em 2009. O belinostat (beleodag[®]) foi aprovado em 2014. E o panobinostat é um HDAC não seletivo e tem demonstrado efeitos promissores, por isso o FDA acelerou a sua aprovação para o tratamento (Aparicio *et al.*, 2009; Baer-Dubowska *et al.*, 2011).

A utilização de fármacos epigenéticos traz muitos benefícios, no entanto tem as suas limitações devido à sua baixa especificidade, podendo levar a uma progressão de tumor mais acelerada. O verdadeiro objetivo será encontrar um mecanismo que não provoque uma alteração química global no genoma (Cheng *et al.*, 2019).

Nutrição e alimentos que influenciam a expressão génica

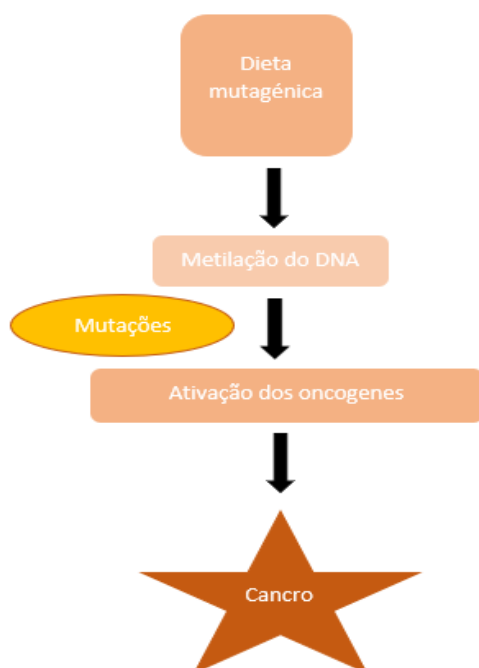


FIGURE 6: A DIETA PROVOCA ALTERAÇÕES NA METILAÇÃO DO DNA E LEVA À ATIVAÇÃO DE ONCOGENES E CANCRO (NASIR *ET AL.*, 2020) (ADAPTADA)

É bem conhecido que uma dieta equilibrada aumenta a esperança média de vida e previne certas doenças, tais como a obesidade, cancro e transtornos mentais. Tal como descrito anteriormente, os elementos essenciais do epigenoma humano são as modificações químicas covalentes presentes no DNA e histonas que definem a estrutura da cromatina. Estas marcas epigenéticas dependem da exposição ambiental, dos nutrientes, das toxinas, dos pesticidas que podem afetar direta ou indiretamente os seus níveis, afetando assim a saúde para melhor ou pior (Zhang e Kutateladze, 2018). Por exemplo, nos cancros colorretais, foi demonstrado que os fatores dietéticos contribuem para mais de 70% dos casos (Daniel e Tollefsbol, 2015).

Os nutrientes disponíveis no meio que rodeia o tumor são responsáveis por definir o metabolismo celular. O metabolismo nos vários órgãos e sistemas pode depender localização anatómica e, perfis genéticos, mas, alguns tipos de tumor têm dependência metabólica de nutrientes, como a glutamina e cisteína (Bose *et al.*, 2020).

A biodisponibilidade de nutrientes (incluindo oxigénio) controla o metabolismo celular mediante vários processos, incluindo a absorção, a qual é regulada pelas propriedades cinéticas dos transportadores ativos. As células tumorais, por regra, implementam mecanismos de reprogramação metabólica e respostas celulares adequadas de modo a responder eficazmente às necessidades bioenergéticas e de metabolitos necessários a biossíntese das células em divisão rápida (Bose *et al.*, 2020).

Dietas ricas em gorduras saturadas e carboidratos estão associadas aos piores resultados na saúde. O aumento do metabolismo central de carbono provoca altos níveis de acilcarnitinas de cadeia curta e aminoácidos circulantes. A dieta cetogénica (KD) resulta em baixos níveis de glicose, uma vez que é pobre em hidratos de carbono, o que leva à cetose envolvendo diminuição de glicólise e aumento da beta-oxidação de ácidos gordos. Esta produção de corpos cetónicos a partir de ácidos gordos no fígado produz substratos produtores de energia para o cérebro e outros órgãos. Este processo causa impacto no metabolismo central do carbono, como glicose alterada, que é um dos sinais de tumores (Figura 6) (Bose *et al.*, 2020).

Existem vários componentes dietéticos que influenciam o desenvolvimento ou até mesmo a inibição do cancro através da influência que têm nas modificações epigenéticas. Alguns dos compostos cujo consumo se associa a alterações epigenéticas via modificações no metabolismo incluem polifenóis do chá verde, ácido cafeico, resveratrol, genisteína, licopeno, curcumina, alho, sulforano, entre outros. Estes compostos são importantes uma vez que têm

potencialmente propriedades anticancerígenas e um papel na prevenção do cancro. No entanto, muitos dos estudos são meramente de associações fenomenológicas sem descrição mecanística molecular subjacente à sua ação e, por outro lado, como alterando o perfil epigenético normal é normal que por vezes essas modificações não sejam apenas benéficas, mas o facto de conseguirem reverter a ativação ou o silenciamento anormal de genes é de extrema importância (Figura7) (Bishop e Ferguson, 2015; Hardy e Tollefsbol, 2011).

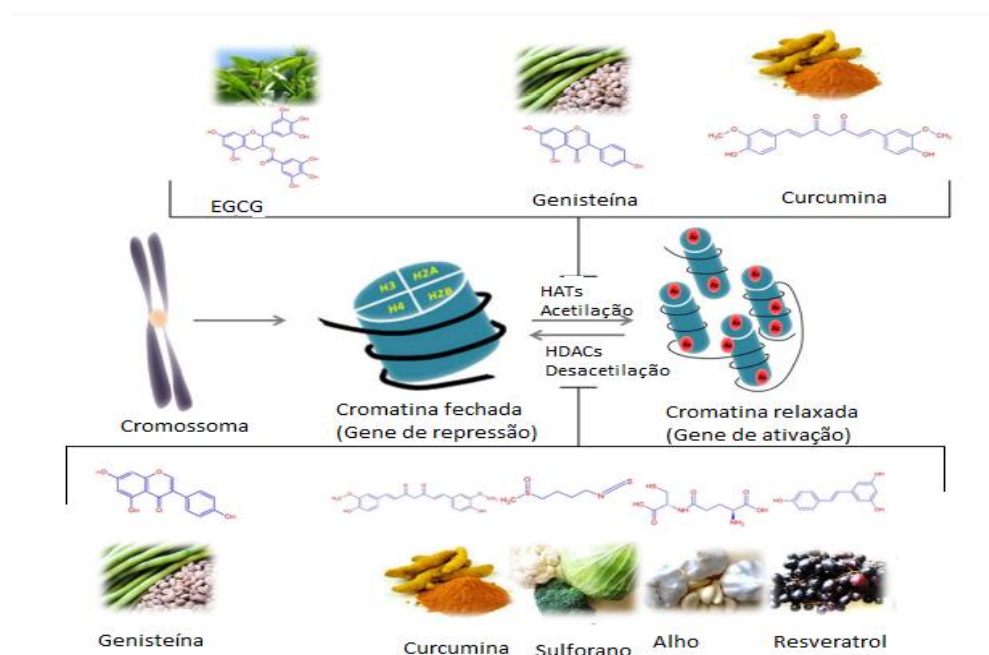


FIGURE 7: ALIMENTOS QUE AFETAM A EPIGENÉTICA (SHANKAR ET AL., 2013) (ADAPTADA)

Restrição calórica (RC)

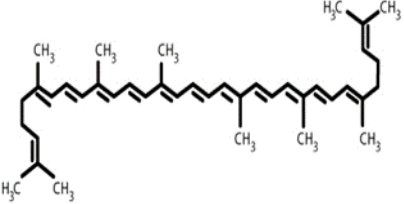
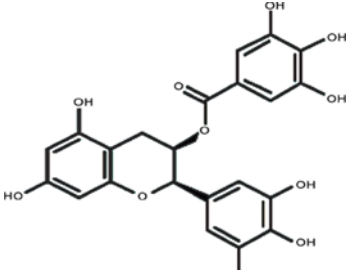
Uma dieta com RC demonstrou prevenir vários câncros e restringir a progressão e metástase, como por exemplo, cancro do pulmão, da próstata, da mama, do cérebro, da bexiga, entre outros. Por regra, os mecanismos moleculares envolvidos incluem a diminuição dos níveis circulantes de várias hormonas como fatores de crescimento e citocinas. A RC está associada modulação de vias de sinalização desreguladas no cancro, em particular vias IGF-I, RAS/MAPK e PI3K/AKT/mTOR (Bose et al., 2020; Daniel e Tollefsbol, 2015).

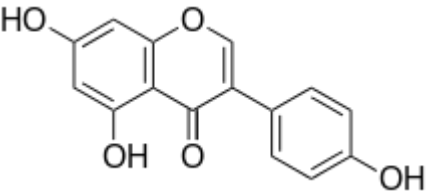
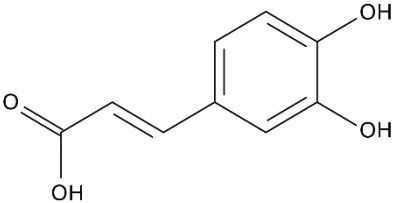
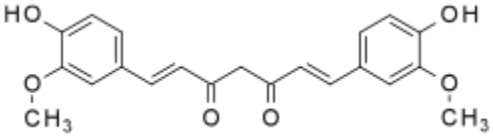
Existe uma correlação entre RC e a regulação negativa do mutante p53, que é expresso na maioria dos tumores. A RC melhora a sensibilidade à insulina e assim, diminuição em resposta à redução dos níveis de glicose (Daniel e Tollefsbol, 2015).

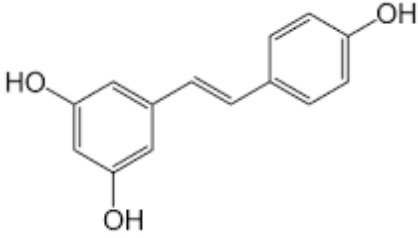
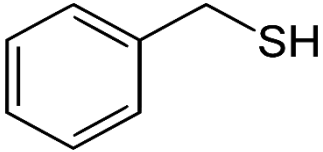
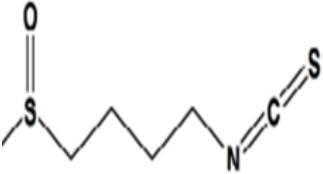
Polifenóis, metilação do DNA e modificação das histonas

Como dito anteriormente, a hipermetilação inativa os genes supressores do tumor e assim há silenciamento dos genes. Um processo para reverter esta hipermetilação é através da inibição das DNMT. Vários polifenóis (Tabela I) demonstraram ter um efeito inibitório das DNMT e reativar a transcrição de genes supressores de tumores (Bishop e Ferguson, 2015) A nível da modificação das histonas, o seu efeito é exercido através da inibição das HATs e das HDACs.

TABELA I: CARATERÍSTICAS DA SUBSTÂNCIA QUE ALTERA O EPIGENOMA

Substância	Descrição
<p data-bbox="226 779 359 813">Licopeno</p> 	<ul data-bbox="858 734 1433 1200" style="list-style-type: none">• Terpenóide presente em alimentos como o tomate (Hardy e Tollefsbol, 2011).• Propriedades anticancerígenas e antioxidantes (com capacidade de reduzir a oxidação do DNA (Hardy e Tollefsbol, 2011).• No cancro da próstata reduz a progressão do ciclo celular uma vez que apresenta lesões oxidativas (Hardy e Tollefsbol, 2011).• No cancro da mama desmetila a glutathione-S-transferase (TSG) (Hardy e Tollefsbol, 2011).
<p data-bbox="226 1249 651 1283">Epigallocatequina galato (EGCG)</p> 	<ul data-bbox="858 1205 1433 2040" style="list-style-type: none">• Composto presente no chá verde.• Induz a apoptose e a interrupção do ciclo celular, inibe o stress oxidativo e angiogênese, regula a transdução de sinal e reduz a proliferação das células cancerígenas (Hardy e Tollefsbol, 2011).• Inibe a atividade das DNMTs através da interação enzimática direta, levando à desmetilação e reativação de genes que foram silenciados pela metilação (Hardy e Tollefsbol, 2011).• Tem efeito na modificação das histonas uma vez que inibe a metástase invasiva através da inibição das HDACs e aumento da expressão da histona H3 (Hardy e Tollefsbol, 2011).• O consumo regular diminui a probabilidade de cancro do esófago, mama, hepatocelular, ovário, pâncreas e próstata (Hardy e Tollefsbol, 2011).

<p>Genisteína</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Isoflavona presente na soja (Hardy e Tollefsbol, 2011). • Propriedades anti-angiogénicas e anti-cancerígenas (Hardy e Tollefsbol, 2011). • Influenciam o risco de cancro uma vez que agem com muita semelhante dos estrogénios e por isso atuam como recetores dos estrogénios (Hardy e Tollefsbol, 2011).
<p>Ácido cafeico</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Afeta a biodisponibilidade do SAM (Bishop e Ferguson, 2015). • Suprime a radiação ultravioleta B induzida pela expressão da cicloxigenase 2 (COX 2), ligando-se a Fyn, que é um oncogene da família da proteína tirosina quinase, e bloqueando a atividade da Fyn quinase. Ao bloquear, reduz o risco de cancro na pele (Bishop e Ferguson, 2015). • Inibe a atividade de NF-kB e assim não permite que se ligue ao DNA o que reduz a produção de enzimas inflamatórias como a COX 2, e assim, diminui o risco de inflamação e consequentemente de cancro (Shankar <i>et al.</i>, 2013).
<p>Curcumina</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Propriedades anti-cancerígenas (Hardy e Tollefsbol, 2011). • Inibe a atividade das DNMTs ao bloquear covalentemente o tiolato catalítico de C1226 de DNMT1 (Hardy e Tollefsbol, 2011). • É um hipometilante do DNA que facilita a expressão de prometastáticos e proto-oncogenes inativos (Hardy e Tollefsbol, 2011). • Modifica histonas pois inibe HDAC e HAT (Hardy e Tollefsbol, 2011).
	<ul style="list-style-type: none"> • Encontrado em amoras, amendoim, mirtilos e em maior quantidade em casca das uvas (Hardy e Tollefsbol, 2011). • Propriedades anti-inflamatórias, anticancerígenas e antioxidantes (Hardy e Tollefsbol, 2011).

<p>Resveratrol</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Controla a divisão celular, o crescimento celular, a apoptose, a angiogênese e metástase celular (Hardy e Tollefsbol, 2011). • Altera a atividade da acetilação das histonas pois é um ativador do Silent Information Regulador I (SIRT-1) e regula negativamente a expressão da proteína anti-apóptica, a survivina, desacetilando H3K9 dentro do promotor do gene. A SIRT-1 tem atividade HDAC (Bishop e Ferguson, 2015; Hardy e Tollefsbol, 2011).
<p>Alil mercaptano</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Propriedades antissépticas e anti-inflamatórias (Hardy e Tollefsbol, 2011). • Inibe a progressão do ciclo celular, induzindo a apoptose, a angiogênese e modificando histonas, através da indução da acetilação de histonas (Hardy e Tollefsbol, 2011).
<p>Sulforafano (SFN)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Isotiocianato com propriedades pró-apópticas e antiproliferativas, encontrado em brócolos, couve, repolho (Daniel e Tollefsbol, 2015). • Inibe HDACs, aumentando a acetilação global e local de histonas e atua como regulador de certos genes relacionados com o cancro (Daniel e Tollefsbol, 2015). • Apesar do seu papel ser mais importante na modificação das histonas, também inibe as DNMTs (Daniel e Tollefsbol, 2015).

Apesar destes estudos promissores, deve salientar-se que muitos destes são realizados in vitro em culturas celulares e em concentrações que não se relacionam com as potencialmente encontradas in vivo no organismo humano. Por outro lado, a maioria destes componentes da dieta sofrem metabolização durante a absorção e pelo microbiota intestinal, levando a que a estrutura química dos metabolitos que podem ser encontrados in vivo é distinta da estrutura química dos compostos ensaiados in vitro, e logo a sua ação pode também ser distinta. Portanto, estes resultados devem ser entendidos e interpretados com a devida precaução, longe das análises “tipo panaceia” que predominam na bibliografia para os efeitos benéficos destes compostos na saúde humana.

Considerações Finais

A epigenética é a alteração hereditária reversível da expressão dos genes baseada na modificação química, reversível e dinâmica do genoma, suscetível de alteração por vários fatores, nomeadamente, ambientais, dieta, sociais e comportamentais. Alterações significativas e duradouras do epigenoma estão relacionados com várias doenças, em particular com o cancro. Face ao carácter regulado e dinâmico do epigenoma, levanta-se a possibilidade da sua modulação quer através da dieta quer através de estratégias terapêuticas.

A identificação do perfil epigenético anormal associado à doença torna possível identificar marcadores para a deteção, progressão e tratamento, e assim, diminuir o risco de morte. Uma vez que as pessoas estão cada vez mais interessadas na prevenção de doenças, a procura de alimentos que possam diminuir o risco aumentou significativamente, pois os nutrientes conseguem interagir com os genes alterando a sua expressão desde a vida uterina até a fase adulta.

As alterações epigenéticas influenciam vários aspetos no cancro, como a expressão de oncogenes e genes supressores de tumor e mecanismos de transdução de sinais, o que provoca um aumento do crescimento, invasão e metástase do cancro. Assim, já há vários medicamentos aprovados pela FDA, apesar de ainda ser incerto a aplicação dos tratamentos dada a sua baixa especificidade. A dificuldade é então encontrar um mecanismo que não provoque uma alteração global no genoma. No entanto, já há vários estudos e avanços tecnológicos na terapia epigenética do cancro.

A acumulação do conhecimento nesta área reveste-se, portanto, de levado interesse do ponto de vista da saúde humana, quer na manutenção de um estado de saúde durante o envelhecimento quer na prevenção e tratamento da doença, nomeadamente do cancro. A atualização contínua sobre os novos avanços nesta área é, portanto, crítica para todos os profissionais envolvidos na saúde humana, incluindo, naturalmente, os farmacêuticos.

Referências

- APARICIO, Ana *et al.* - LINE-1 methylation in plasma DNA as a biomarker of activity of DNA methylation inhibitors in patients with solid tumors. **Epigenetics**. . ISSN 15592308. 4:3 (2009) 176–184. doi: 10.4161/epi.4.3.8694.
- BAER-DUBOWSKA, Wanda; MAJCHRZAK-CELIŃSKA, Aleksandra; CICHOCKI, Michał - Pharmacoepigenetics: A new approach to predicting individual drug responses and targeting new drugs. **Pharmacological Reports**. . ISSN 17341140. 63:2 (2011) 293–304. doi: 10.1016/S1734-1140(11)70498-4.
- BENNETT, Richard L.; LICHT, Jonathan D. - Targeting Epigenetics in Cancer. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**. 27:1 (2017). doi: 10.1146/annurev-pharmtox.
- BISHOP, Karen S.; FERGUSON, Lynnette R. - The interaction between epigenetics, nutrition and the development of cancer. **Nutrients**. . ISSN 20726643. 7:2 (2015) 922–947. doi: 10.3390/nu7020922.
- BOSE, Shree; ALLEN, Annamarie E.; LOCASALE, Jason W. - The Molecular Link from Diet to Cancer Cell Metabolism. **Molecular Cell**. . ISSN 10974164. 78:6 (2020) 1034–1044. doi: 10.1016/j.molcel.2020.05.018.
- CHENG, Yuan *et al.* - Targeting epigenetic regulators for cancer therapy: Mechanisms and advances in clinical trials. **Signal Transduction and Targeted Therapy**. . ISSN 20593635. 4:1 (2019). doi: 10.1038/s41392-019-0095-0.
- DANIEL, Michael; TOLLEFSBOL, Trygve O. - Epigenetic linkage of aging, cancer and nutrition. **Journal of Experimental Biology**. . ISSN 00220949. 218:1 (2015) 59–70. doi: 10.1242/jeb.107110.
- DORNELES, Gilson; PERES, Alessandra - Epigenetic in human obesity The immunoregulatory effects of exercise on chronic diseases View project. (2017).
- ETCHEGARAY, Jean Pierre; MOSTOSLAVSKY, Raul - Interplay between Metabolism and Epigenetics: A Nuclear Adaptation to Environmental Changes. **Molecular Cell**. . ISSN 10974164. 62:5 (2016) 695–711. doi: 10.1016/j.molcel.2016.05.029.
- FERGUSON, Lynnette R. *et al.* - Nutrigenomics and gut health. **Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**. . ISSN 00275107. 622:1–2 (2007) 1–6. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2007.05.001.

GUIL, Sònia; ESTELLER, Manel - DNA methylomes, histone codes and miRNAs: Tying it all together. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**. 41:1 (2009) 87–95. ISSN 13572725.

HAKE, S. B.; XIAO, A.; ALLIS, C. D. - Linking the epigenetic «language» of covalent histone modifications to cancer. **British Journal of Cancer**. . ISSN 00070920. 90:4 (2004) 761–769. doi: 10.1038/sj.bjc.6601575.

HARDY, Tabitha M.; TOLLEFSBOL, Trygve O. - Epigenetic diet: Impact on the epigenome and cancer. **Epigenomics**. . ISSN 17501911. 3:4 (2011) 503–518. doi: 10.2217/epi.11.71.

NASIR, Ayesha *et al.* - Nutrigenomics: Epigenetics and cancer prevention: A comprehensive review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**. . ISSN 15497852. 60:8 (2020) 1375–1387. doi: 10.1080/10408398.2019.1571480.

ROBERTI, Annalisa *et al.* - Epigenetics in cancer therapy and nanomedicine. **Clinical Epigenetics**. . ISSN 18687083. 11:1 (2019). doi: 10.1186/s13148-019-0675-4.

SHANKAR, Sharmila; KUMAR, Dhruv; SRIVASTAVA, Rakesh K. - Epigenetic modifications by dietary phytochemicals: Implications for personalized nutrition. **Pharmacology and Therapeutics**. . ISSN 01637258. 138:1 (2013) 1–17. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.11.002.

TRUJILLO, Elaine; DAVIS, Cindy; MILNER, John - Nutrigenomics, proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics. **Journal of the American Dietetic Association**. . ISSN 00028223. 106:3 (2006) 403–413. doi: 10.1016/j.jada.2005.12.002.

VERBRUGGE, Inge; JOHNSTONE, Ricky W.; BOTS, Michael - Promises and challenges of anticancer drugs that target the epigenome. **Epigenomics**. . ISSN 17501911. 3:5 (2011) 547–565. doi: 10.2217/epi.11.82.

ZHANG, Yi; KUTATELADZE, Tatiana G. - Diet and the epigenome. **Nature Communications**. . ISSN 20411723. 9:1 (2018). doi: 10.1038/s41467-018-05778-1.