



EXPRESSÃO GÊNICA E EPIGENÉTICA: CONEXÕES ENTRE REGULAÇÃO MOLECULAR E TECNOLOGIAS DE SEQUENCIAMENTO

GENE EXPRESSION AND EPIGENETICS: CONNECTIONS BETWEEN MOLECULAR REGULATION AND SEQUENCING TECHNOLOGIES

Jéssica da Silva Salvi¹, Renan Fava Marson², Jeferson de Oliveira Salvi³

RESUMO

INTRODUÇÃO: A expressão gênica e os mecanismos epigenéticos são fundamentais para a regulação molecular em organismos vivos. A expressão gênica controla quais genes são transcritos e traduzidos em proteínas, enquanto a epigenética influencia esses processos sem alterar a sequência do DNA. **METODOLOGIA:** Este artigo apresenta uma revisão bibliográfica sobre os principais mecanismos de regulação gênica, como ativação, repressão, *splicing* alternativo e modificações pós-transcricionais, bem como os processos epigenéticos, incluindo metilação do DNA, modificações de histonas e *imprinting* genômico. **RESULTADOS:** discutidas as tecnologias de sequenciamento de DNA que possibilitam a análise detalhada desses mecanismos, com destaque para métodos clássicos, como os de Sanger e Maxam-Gilbert, e modernos, como as plataformas de sequenciamento de nova geração (NGS) e Oxford Nanopore. Os avanços no entendimento da expressão gênica e epigenética têm implicações significativas na medicina personalizada, na biotecnologia e na compreensão de doenças complexas. **CONCLUSÃO:** Esta revisão também explora as perspectivas futuras da aplicação da biologia molecular na medicina, com ênfase no desenvolvimento de terapias inovadoras, e ressalta a importância de integrar esses avanços no ensino de futuros profissionais da saúde, promovendo uma educação que uma a ciência de ponta à prática clínica.

Palavras-chave: Biologia celular; Regulação epigenética; Modificação de histonas; Biotecnologia; Medicina de Precisão.

¹Bióloga. Mestre em Produção Vegetal. Docente do curso de medicina da Faculdade de Medicina de Ji-Paraná (FAMEJIPA). E-mail: jsilvasalvi12@gmail.com.

²Biomédico. Doutor em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde. Head de Educação e Saúde Nacional da Stanley's Holding. rfmarson@gmail.com.

³Farmacêutico. Doutor em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde. Docente do curso de Medicina da FAMEJIPA e do Centro Universitário Estácio de Ji-Paraná. E-mail: jefersonsalvi@hotmail.com.



ABSTRACT

Gene expression and epigenetic mechanisms are fundamental for molecular regulation in living organisms. Gene expression controls which genes are transcribed and translated into proteins, while epigenetics influences these processes without altering the DNA sequence. This article presents a bibliographic review of the main mechanisms of gene regulation, such as activation, repression, alternative splicing, and post-transcriptional modifications, as well as epigenetic processes, including DNA methylation, histone modifications, and genomic imprinting. Additionally, it discusses DNA sequencing technologies that enable detailed analysis of these mechanisms, highlighting classical methods, such as Sanger and Maxam-Gilbert, and modern approaches, like next-generation sequencing (NGS) and Oxford Nanopore platforms. Advances in the understanding of gene expression and epigenetics have significant implications for personalized medicine, biotechnology, and the comprehension of complex diseases. This review also explores future perspectives on the application of molecular biology in medicine, emphasizing the development of innovative therapies and the importance of integrating these advancements into the education of future healthcare professionals, fostering a curriculum that bridges cutting-edge science with clinical practice.

Keywords: Cell Biology; Epigenetic Regulation; Histone Modification; Biotechnology; Precision Medicine.



1. INTRODUÇÃO

A epigenética é o estudo das alterações na expressão gênica que ocorrem sem modificações na sequência do DNA, desempenhando um papel crucial na regulação de diversos processos biológicos. Essas alterações, como a metilação do DNA, a modificação de histonas e a regulação por microRNAs, estão diretamente ligadas à ativação ou repressão gênica, influenciando funções celulares como desenvolvimento, reparo de DNA e homeostase (BARNES, 2025; ESPOSITO, 2025).

O desenvolvimento de tecnologias de sequenciamento de DNA revolucionou a genômica e a epigenômica, permitindo avanços significativos na compreensão das bases moleculares de diversas doenças. Métodos como o sequenciamento de nova geração (NGS) e técnicas mais recentes, como o sequenciamento por nanoporos e o uso do sistema CRISPR-Cas, têm possibilitado análises detalhadas do genoma e epigenoma, identificando variantes genéticas e modificações epigenéticas associadas a processos patológicos (METZKER, 2010; JINEK et al., 2012).

Esses avanços tecnológicos são fundamentais para o desenvolvimento de terapias personalizadas, permitindo não apenas a identificação de marcadores epigenéticos, mas também a modulação direcionada de processos moleculares. Nesse contexto, a integração entre epigenética e tecnologias de sequenciamento representa um marco na medicina de precisão, com aplicações potenciais em doenças crônicas e outros quadros clínicos complexos (GRIÑÁN-FERRÉ et al., 2024).

Este artigo tem como objetivo analisar os avanços recentes nos mecanismos epigenéticos e nas tecnologias de sequenciamento de DNA, destacando seu impacto na compreensão molecular e no desenvolvimento de terapias personalizadas.

1. METODOLOGIA

Este estudo realizou uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de analisar os avanços em epigenética e tecnologias de sequenciamento de DNA, explorando seu impacto no desenvolvimento de terapias personalizadas e na compreensão molecular de doenças crônicas e outras condições.

1.1. Fontes de Dados



Foram consultados diferentes periódicos científicos, incluindo as bases *PubMed* e *ScienceDirect*, reconhecidas pela ampla abrangência e relevância no campo das ciências biológicas e da saúde. A coleta de dados foi realizada em novembro de 2024.

1.2. Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão dos estudos foram: artigos publicados nos últimos **cinco anos** (2019–2024), disponíveis em seus idiomas originais e estudos que abordassem diretamente os mecanismos epigenéticos, tecnologias de sequenciamento ou suas aplicações clínicas.

Foram excluídos: estudos fora do escopo temático, como aqueles exclusivamente focados em genética, sem menção à epigenética ou sequenciamento. Artigos de opinião, editoriais ou sem acesso ao texto completo.

1.3. Estratégia de Busca

As palavras-chave utilizadas foram definidas com base nos objetivos da revisão e combinadas por meio de operadores booleanos. Termos como "*epigenetics*", "*DNA sequencing technologies*", "*epigenomic biomarkers*", "*next-generation sequencing (NGS)*" e "*personalized medicine*" foram empregados, além de suas respectivas variações e derivações. A plataforma **Research Rabbit** permitiu a expansão iterativa da busca, identificando estudos relacionados por similaridade temática.

1.4. Seleção e Análise

Os artigos inicialmente selecionados foram triados em três etapas:

1. **Triagem por título e resumo** para verificar a relevância inicial.
2. **Leitura completa** para confirmar a adequação aos critérios de inclusão.
3. **Análise qualitativa** para extração dos principais achados e categorização em temas centrais, como mecanismos epigenéticos, aplicações terapêuticas e perspectivas futuras.

1.5. Síntese dos Dados



Os dados extraídos foram organizados em categorias temáticas e discutidos de forma descritiva, destacando as tendências emergentes na literatura e as lacunas de pesquisa.

2. RESULTADO E DISCUSSÃO

2.1. Mecanismos Epigenéticos: Metilação de DNA e Modificação de Histonas

A metilação do DNA é uma modificação epigenética fundamental que regula a expressão gênica, influenciando diversos processos biológicos. Esse processo bioquímico envolve a adição de grupos metila ao carbono 5 da citosina, mediada pelas DNA metiltransferases (DNMTs). DNMT1 desempenha um papel essencial na manutenção da metilação durante a replicação celular, enquanto DNMT3A e DNMT3B atuam na metilação de novo, ajustando os padrões epigenéticos em embriões pós-implantação. Esses processos são críticos para silenciar genes específicos e para o desenvolvimento embrionário normal (XU et al., 2024).

Quando a metilação ocorre em ilhas CpG localizadas em regiões promotoras, ela está frequentemente associada ao silenciamento de genes supressores tumorais, contribuindo para o desenvolvimento de cânceres e outras doenças. Além disso, marcas epigenéticas podem ser influenciadas por fatores ambientais, como idade, dieta e tabagismo, reforçando a interação dinâmica entre o ambiente e o epigenoma humano (AL ABOUD; TUPPER; JIALAL, 2023).

Modificações de histonas são outro componente essencial da regulação epigenética, influenciando diretamente a compactação da cromatina e a acessibilidade do DNA aos fatores de transcrição. Histonas, como H2A, H2B, H3 e H4, formam nucleossomos que podem ser acetilados, metilados ou fosforilados para ajustar o estado da cromatina. Essas alterações estão associadas à transição entre eucromatina (estrutura aberta e ativa) e heterocromatina (estrutura compactada e inativa) (SHAHID et al., 2023). Por exemplo, a acetilação de histonas geralmente facilita a transcrição gênica, enquanto a metilação pode atuar tanto para ativar quanto para reprimir a expressão gênica, dependendo do contexto (NEIDHART, 2016).



Recentemente, modificações de histonas também foram associadas ao splicing alternativo (AS), particularmente em eventos de exon skipping. Marcas como H3K36me3 e H3K9me3 desempenham papéis cruciais na regulação de exons específicos, influenciando sua inclusão ou exclusão em transcritos finais. Estudos computacionais identificaram padrões combinatórios de modificações de histonas que regulam eventos de AS em células CD4+ e linhagens embrionárias humanas (H1), reforçando o papel central dessas modificações na diversidade transcricional (FENG; TIAN; CHEN, 2024).

Embora estudos em plantas tenham mostrado o papel dinâmico da metilação em processos como o amadurecimento de frutos e respostas ao estresse, esses mecanismos também destacam a importância universal das modificações epigenéticas na regulação fisiológica e adaptativa em diferentes organismos (LI et al., 2024).

3.2. Tecnologias de Sequenciamento de DNA e Epigenética

Os avanços nas tecnologias de sequenciamento de DNA têm desempenhado um papel crucial na revolução da genômica e epigenômica, proporcionando ferramentas essenciais para compreender as bases moleculares de diversas doenças. Essas ferramentas permitem identificar mutações, variantes genéticas e padrões epigenéticos associados a condições patológicas, além de facilitar a construção de mapas metabólicos complexos. Como resultado, tecnologias como o sequenciamento de nova geração (NGS) ampliaram significativamente as possibilidades de diagnósticos precisos e terapias personalizadas (SANGER et al., 1977).

Os métodos de sequenciamento de primeira geração, como Maxam-Gilbert e Sanger, transformaram a genética molecular ao introduzir as primeiras abordagens sistemáticas para leitura de sequências de DNA. Enquanto o método de Maxam-Gilbert utiliza clivagem química para identificar nucleotídeos, o método de Sanger baseia-se na terminação de cadeia utilizando didesoxinucleotídeos marcados. Essas abordagens representaram marcos históricos na genômica, apesar de seu uso limitado por altos custos e complexidade (SANGER et al., 1977; MAXAM; GILBERT, 1977).



Com o avanço tecnológico, o método de Sanger foi automatizado, aumentando sua eficiência e segurança. Na versão automatizada, nucleotídeos são marcados com corantes fluorescentes e detectados durante a eletroforese, eliminando compostos radioativos e viabilizando a análise de grandes volumes de dados genômicos (SMITH et al., 1986).

As tecnologias de sequenciamento de nova geração revolucionaram o campo ao possibilitar a análise de padrões genômicos e epigenéticos em alta resolução. Essas ferramentas têm se mostrado particularmente úteis no diagnóstico de doenças mitocondriais, como as síndromes associadas a grandes deleções no DNA mitocondrial (SLSMDSs). Em condições como a síndrome de Kearns-Sayre, o NGS facilita a identificação de deleções, permitindo diagnósticos mais rápidos e precisos, mesmo em amostras de qualidade limitada (GOLDSTEIN; FALK, 2023).

No contexto de doenças hematológicas, o NGS tem revolucionado a avaliação prognóstica e terapêutica. A diversidade dos receptores de células B (BcR), resultante de rearranjos complexos pelo processo de recombinação V(D)J, constitui um importante biomarcador na leucemia linfocítica crônica (CLL). A análise dos genes de imunoglobulina clonais expressos pelas células leucêmicas oferece informações críticas para previsão de respostas terapêuticas, demonstrando o impacto direto das tecnologias de sequenciamento na prática clínica (LANGLOIS DE SEPTENVILLE et al., 2022).

Essas ferramentas também têm permitido avanços no monitoramento de doenças hematológicas, como linfomas de células B, através de biópsias líquidas. A análise de DNA tumoral circulante (ctDNA) possibilita a detecção de rearranjos clonais, oferecendo uma alternativa não invasiva para avaliar a doença residual mínima (MRD) e o progresso terapêutico (POTT et al., 2022).

As plataformas tecnológicas também apresentam uma ampla diversidade de aplicações. O pirosequenciamento, introduzido por Mostafa Ronaghi e Pål Nyrén em 1996, baseia-se na detecção de luz emitida durante a síntese do DNA, permitindo leitura em tempo real de sequências com alta eficiência (RONAGHI et al., 1996). A plataforma 454, lançada pela Roche em 2005, destacou-se ao reduzir significativamente o tempo e o custo do sequenciamento, enquanto tecnologias mais



recentes, como Illumina, SOLiD e Ion Torrent, introduziram inovações que ampliaram as possibilidades de aplicação e precisão analítica (BENTLEY et al., 2008; VALOUEV et al., 2008; ROTHBERG et al., 2011).

Por fim, a tecnologia Oxford Nanopore e o sistema CRISPR-Cas demonstram o potencial de integrar o sequenciamento com edição genética e epigenética, consolidando essas tecnologias como ferramentas centrais na medicina de precisão. A tecnologia Oxford Nanopore permite o sequenciamento em tempo real de longas cadeias de DNA e RNA, detectando alterações na corrente elétrica conforme as bases passam pelos nanoporos, enquanto o CRISPR-Cas possibilita a edição precisa de sequências genéticas, expandindo as fronteiras das terapias personalizadas (JAIN et al., 2015; JINEK et al., 2012).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os avanços na compreensão dos mecanismos epigenéticos e no desenvolvimento de tecnologias de sequenciamento revolucionaram a abordagem científica e clínica de inúmeras doenças. A metilação de DNA e as modificações de histonas, enquanto elementos centrais da regulação epigenética, revelaram seu papel na modulação da expressão gênica e na manutenção da homeostase celular. Por outro lado, o sequenciamento de DNA, desde os métodos pioneiros de primeira geração até as inovações de nova geração, tem expandido as fronteiras da genômica e epigenômica, permitindo diagnósticos mais precisos e terapias personalizadas.

A integração dessas áreas na medicina de precisão possibilita intervenções mais eficazes, considerando as características genômicas e epigenômicas individuais de cada paciente. Contudo, desafios éticos, como a proteção de dados genômicos e a equidade no acesso às tecnologias, permanecem como barreiras importantes a serem superadas. Para o futuro, espera-se que a combinação de avanços tecnológicos com políticas públicas adequadas amplie ainda mais o impacto dessas descobertas, promovendo benefícios equitativos para a sociedade.

Dessa forma, a contínua colaboração entre pesquisa básica, desenvolvimento tecnológico e prática clínica será essencial para consolidar a aplicação de genômica e epigenômica no avanço da saúde global.



4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL ABOUD, N. M.; TUPPER, C.; JIALAL, I. Genetics, Epigenetic Mechanism. In: STATPEARLS [Internet]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30422591>. Acesso em: 7 dez. 2024.
- BENTLEY, D. R.; BALASUBRAMANIAN, S.; SUTTLEFLIFFE, H. L.; et al. Accurate whole human genome sequencing using reversible terminator chemistry. **Nature**, v. 456, p. 53-59, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.xxxx>. Acesso em: 7 dez. 2024.
- FENG, P.; TIAN, Y.; CHEN, W. Inferring causal relationships among histone modifications in exon skipping event. **Methods**, v. 232, p. 89-95, dez. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2024.11.008>. Acesso em: 7 dez. 2024.
- GOLDSTEIN, A.; FALK, M. J. Single Large-Scale Mitochondrial DNA Deletion Syndromes. In: ADAM, M. P.; FELDMAN, J.; MIRZAA, G. M.; PAGON, R. A.; WALLACE, S. E.; AMEMIYA, A. (Eds.). **GeneReviews®** [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2024. Atualizado em 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1203/>. Acesso em: 7 dez. 2024.
- ILLUMINA. **Illumina Genome Analyzer Ix**. Disponível em: <https://www.illumina.com>. Acesso em: 7 dez. 2024.
- ISHIDA, C.; ZUBAIR, M.; GUPTA, V. Molecular Genetics Testing. In: STATPEARLS [Internet]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809547>. Acesso em: 7 dez. 2024.
- JAIN, M.; FIDDES, I. T.; MIGA, K. H.; et al. Improved data analysis for the MinION nanopore sequencer. **Nature Methods**, v. 12, n. 4, p. 351-356, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.xxxx>. Acesso em: 7 dez. 2024.
- JINEK, M.; CHYLINSKI, K. ; FONFARA, I.; et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. **Science**, v. 337, n. 6096, p. 816-821, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.xxxx>. Acesso em: 7 dez. 2024.
- LANGLOIS DE SEPTENVILLE, A.; BOUDJOGHRA, M.; BRAVETTI, C.; ARMAND, M.; SALSON, M.; GIRAUD, M.; DAVI, F. Immunoglobulin Gene Mutational Status Assessment by Next Generation Sequencing in Chronic Lymphocytic Leukemia. **Methods Mol Biol.**, v. 2453, p. 153-167, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2115-8_10. Acesso em: 7 dez. 2024.
- LI, C.; CUI, Jing; LU, X.; SHI, M.; XU, J.; YU, W. Function of DNA methylation in fruits: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 282, p. 137086, dez. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.xxxx>. Acesso em: 7 dez. 2024.



MAXAM, A. M.; GILBERT, W.r. A new method for sequencing DNA. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 74, n. 2, p. 560-564, 1977. Disponível em: <https://doi.org/10.xxxx>. Acesso em: 7 dez. 2024.

MARGULIES, M.; EGHOLM, M.; ALTMAN, W. E.; et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. **Nature**, v. 437, p. 376-380, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.xxxx>. Acesso em: 7 dez. 2024.

NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE; HEALTH AND MEDICINE DIVISION; BOARD ON HEALTH SCIENCES POLICY; ROUNDTABLE ON GENOMICS AND PRECISION HEALTH. The Promise and Perils of Next-Generation DNA Sequencing at Birth: Proceedings of a Workshop—in Brief. In: BEACHY, S. H.; ZIERLER, M.; ASALONE, K. (Eds.). Washington (DC): **National Academies Press (US)**, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37782716>. Acesso em: 7 dez. 2024.

NEIDHART, M. DNA Methylation – Introduction. In: DNA Methylation and Complex Human Disease. **Academic Press**, 2016. p. 1–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-420194-1.00001-4>. Acesso em: 7 dez. 2024.

POTT, C.; KOTROVA, M.; DARZENTAS, N.; BRÜGGEMANN, M.; KHOUJA, M.; EUROCLONALITY-NGS WORKING GROUP. cfDNA-Based NGS IG Analysis in Lymphoma. **Methods Mol Biol.**, v. 2453, p. 101-117, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2115-8_7. Acesso em: 7 dez. 2024.

RONAGHI, Mostafa; NYRÉN, Pål; UHLÉN, Mathias. DNA sequencing: A sequencing method based on real-time pyrophosphate. **Science**, v. 281, n. 5375, p. 363-365, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.xxxx>. Acesso em: 7 dez. 2024.

ROSENFELD, A. M.; MENG, W.; HORNE, K. I.; CHEN, E. C.; BAGNARA, D.; STERVBO, U.; LUNING PRAK, E. T.; AIRR COMMUNITY. Bulk gDNA Sequencing of Antibody Heavy-Chain Gene Rearrangements for Detection and Analysis of B-Cell Clone Distribution: A Method by the AIRR Community. **Methods Mol Biol.**, v. 2453, p. 317-343, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2115-8_18. Acesso em: 7 dez. 2024.

SANGER, F.; NICKLEN, S.n; COULSON, A. R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 74, n. 12, p. 5463-5467, 1977. Disponível em: <https://doi.org/10.xxxx>. Acesso em: 7 dez. 2024.

SHAHID, Z.; SIMPSON, B.; MIAO, K. H.; SINGH, G. Genetics, Histone Code. In: STATPEARLS [Internet]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30860712>. Acesso em: 7 dez. 2024.

VALOUEV, A.; ICHIKAWA, J.; TONTHAT, T.; et al. A high-resolution, nucleosome position map of *C. elegans* reveals a lack of universal sequence-dictated positioning.



Genome Research, v. 18, n. 7, p. 1051-1063, 2008. Disponível em:
<https://doi.org/10.xxxx>. Acesso em: 7 dez. 2024.