



---

**EPIGENÉTICA E SEQUENCIAMENTO DE DNA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA:  
NOVOS HORIZONTES PARA A NEFROLOGIA**

**EPIGENETICS AND DNA SEQUENCING IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: NEW  
HORIZONS FOR NEPHROLOGY**

---

Renato Douglas Oliveira Denadai<sup>1</sup>, Jeferson de Oliveira Salvi<sup>2</sup>

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** A Doença Renal Crônica (DRC) é uma condição global com elevada morbimortalidade, decorrente de fatores genéticos e ambientais. A epigenética tem-se destacado no entendimento de mecanismos moleculares da DRC, investigando modificações como metilação de DNA, marcações de histonas e RNAs não codificantes. **OBJETIVO:** Realizar revisão sistemática (2014–2024) sobre avanços em modificações epigenéticas na DRC e suas implicações diagnósticas, prognósticas e terapêuticas. **METODOLOGIA:** Seguindo PRISMA, buscaram-se artigos em PubMed, Scopus, Web of Science e Embase. Incluíram-se estudos originais sobre metilação de DNA, histonas, ncRNAs e tecnologias de sequenciamento; excluíram-se duplicatas, revisões sem método claro e amostras reduzidas. **RESULTADOS:** 1) Metilação: Hipermetilação de genes protetores e hipometilação de genes inflamatórios associam-se à progressão da DRC. 2) Histonas: Alterações modulam a acessibilidade da cromatina, regulando processos inflamatórios, fibrose e estresse oxidativo. 3) Tecnologias: NGS, ChIP-seq e ATAC-seq mapeiam assinaturas epigenéticas; CRISPR/dCas9 e inibidores de HDAC e DNMT mostram potencial para intervenção terapêutica. **CONCLUSÃO:** A epigenética abre caminhos para diagnósticos precoces e terapias personalizadas na DRC, embora exijam validação de biomarcadores e ensaios clínicos sólidos.

**Palavras-chave:** Doença Renal Crônica, Epigenética, Metilação do DNA, Modificações de Histonas, Sequenciamento de DNA, Biomarcadores, CRISPR.

---

<sup>1</sup>Acadêmico do curso de Medicina do Centro Universitário Estácio de Ji-Paraná (ESTÁCIO/UNIJIPA). E-mail: [renatodouglas.denadai@gmail.com](mailto:renatodouglas.denadai@gmail.com).

<sup>2</sup>Farmacêutico. Doutor em Biologia Celular e Molecular. Docente do curso de Medicina do ESTÁCIO/UNIJIPA e da Faculdade de Medicina de Ji-Paraná (FAMEJIPA) E-mail: [jefersonsalvi@hotmail.com](mailto:jefersonsalvi@hotmail.com).



## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Chronic Kidney Disease (CKD) is a global condition with high morbidity and mortality, driven by genetic and environmental factors. Epigenetics has emerged as a key to understanding CKD's molecular mechanisms, investigating modifications such as DNA methylation, histone marks, and non-coding RNAs. To perform a systematic review (2014–2024) of advances in epigenetic modifications in CKD and their diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. **METHODOLOGY:** Following PRISMA, we searched PubMed, Scopus, Web of Science, and Embase. Included were original studies on DNA methylation, histone modifications, ncRNAs, and sequencing technologies; excluded were duplicates, reviews without clear methods, and small-sample studies. **RESULTS:** 1) DNA Methylation: Hypermethylation of protective genes and hypomethylation of inflammatory genes correlate with CKD progression. 2) Histone Modifications: Changes alter chromatin accessibility, regulating inflammation, fibrosis, and oxidative-stress response. 3) Technologies & Therapeutics: NGS, ChIP-seq, and ATAC-seq map epigenetic signatures; CRISPR/dCas9 editing and HDAC/DNMT inhibitors show therapeutic promise. **CONCLUSION:** Epigenetics paves the way for early diagnosis and personalized therapies in CKD, though biomarker validation and robust clinical trials remain essential.

**Keywords:** Chronic Kidney Disease; Epigenetics; DNA Methylation; Histone Modifications; DNA Sequencing; Biomarkers; CRISPR.



## 1. INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é uma condição de alta relevância clínica e um problema crescente de saúde pública global. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que cerca de 15% da população adulta mundial seja acometida pela DRC, sendo que a maior parte dos casos permanece sem diagnóstico devido à ausência de sintomas nas fases iniciais da doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024). No Brasil, de acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) 2019, aproximadamente 1,5% dos adultos relataram diagnóstico médico de insuficiência renal crônica, com prevalência crescente nas faixas etárias mais avançadas (BRASIL, 2024). Além disso, a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) estima que mais de 10 milhões de brasileiros sejam portadores da doença, com cerca de 90 mil em tratamento dialítico, um número que duplicou na última década (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2024). A DRC está frequentemente associada a hipertensão arterial e diabetes mellitus, condições altamente prevalentes, o que reforça a necessidade de estratégias de prevenção e diagnóstico precoce para mitigar o impacto da doença.

Nos últimos anos, a epigenética emergiu como um campo fundamental para compreender os mecanismos moleculares da DRC. Ao contrário das mutações genéticas permanentes, as modificações epigenéticas regulam a expressão gênica sem alterar a sequência do DNA, permitindo uma adaptação dinâmica a fatores ambientais e condições metabólicas. Essas alterações são mediadas por processos como metilação do DNA, modificações de histonas e RNAs não codificantes, que influenciam a progressão da doença e desempenham um papel central na regulação da inflamação, fibrose e resposta ao estresse oxidativo – aspectos cruciais na DRC (ZHANG et al., 2024).

O objetivo central deste estudo é analisar como os avanços em epigenética, associados às tecnologias de sequenciamento de DNA, estão revolucionando a compreensão, o diagnóstico e o tratamento da DRC. Esses avanços possibilitam a identificação de biomarcadores epigenéticos específicos da DRC, que podem ser usados para diagnóstico precoce e estratificação de risco. Além disso, a reversibilidade de algumas modificações epigenéticas sugere novas abordagens terapêuticas, como o uso de fármacos epigenéticos para modular a metilação do DNA



e a acetilação de histonas, oferecendo perspectivas promissoras para tratamentos personalizados.

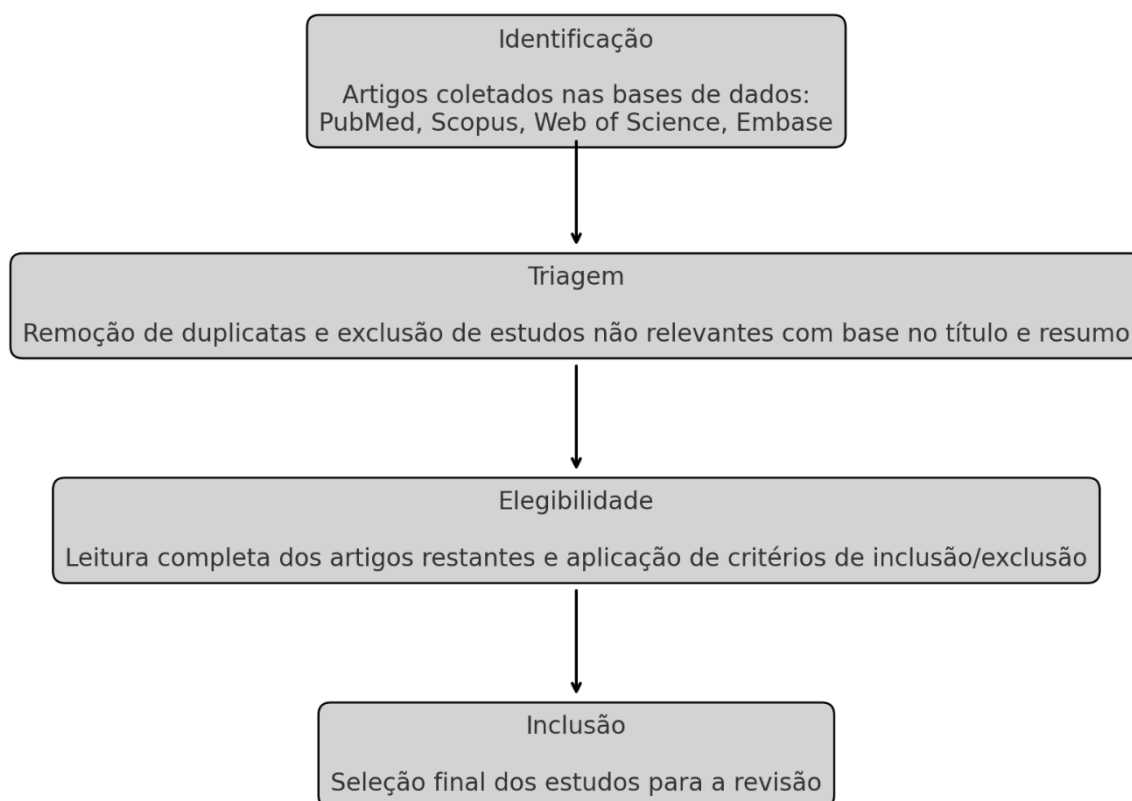
## 2. METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, seguindo as diretrizes metodológicas propostas por Whitemore e Knafl (2005). O protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) foi adotado para garantir transparência no processo de seleção dos artigos. A pesquisa foi conduzida nas bases de dados PubMed e ScienceDirect, utilizando as seguintes palavras-chave: "*Epigenetics in chronic kidney disease*", "*DNA methylation and nephrology*", "*Histone modifications and renal diseases*", "*Next-generation sequencing in nephrology*" e "*Epigenetic biomarkers in kidney diseases*".

Os critérios de inclusão foram: (i) artigos publicados entre 2019 e 2024; (ii) disponíveis em inglês; (iii) estudos originais que abordem diretamente epigenética, tecnologias de sequenciamento ou suas aplicações na Doença Renal Crônica (DRC). Foram excluídos artigos duplicados, revisões narrativas, estudos em modelos animais ou celulares sem extrapolação clínica, publicações indisponíveis em texto completo e aqueles que não abordassem diretamente a relação entre epigenética, tecnologias de sequenciamento e DRC.



## Fluxograma PRISMA da Seleção dos Estudos



**Figura 1. Fluxograma PRISMA do Processo de Seleção dos Estudos Incluídos na Revisão**

A seleção dos estudos ocorreu em três etapas: (i) triagem por título e resumo, (ii) leitura integral dos artigos selecionados, e (iii) análise qualitativa para identificação dos principais achados. Os dados foram organizados em categorias temáticas, incluindo (i) mecanismos epigenéticos na DRC, (ii) impacto das tecnologias de sequenciamento na nefrologia, e (iii) aplicações clínicas potenciais de biomarcadores epigenéticos na DRC. O objetivo foi sintetizar as evidências disponíveis sobre como os avanços em epigenética e sequenciamento de DNA estão contribuindo para a compreensão, diagnóstico e tratamento da DRC."

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A epigenética tem emergido como um componente fundamental na fisiopatologia da Doença Renal Crônica (DRC), revelando mecanismos dinâmicos que influenciam a expressão gênica sem modificar a sequência do DNA. Evidências



crescentes indicam que modificações epigenéticas, como metilação do DNA, modificações de histonas e regulação por RNAs não codificantes, desempenham um papel essencial na progressão da DRC, afetando processos inflamatórios, fibrose renal e resposta ao estresse oxidativo. Além disso, fatores ambientais podem modular essas alterações epigenéticas, exacerbando ou atenuando o desenvolvimento da doença. Com os avanços tecnológicos, novas abordagens de sequenciamento têm permitido uma compreensão mais aprofundada desses mecanismos, abrindo caminho para o desenvolvimento de biomarcadores epigenéticos e estratégias terapêuticas direcionadas. Assim, esta seção examina os principais mecanismos epigenéticos associados à DRC, a influência de fatores externos sobre essas modificações, os avanços tecnológicos na análise epigenética e as perspectivas para intervenções terapêuticas personalizadas.

### **3.1.1. Modificações Epigenéticas e Regulação Gênica na DRC**

A metilação do DNA é um dos principais mecanismos epigenéticos envolvidos na DRC, ocorrendo predominantemente em dinucleotídeos CpG e resultando no silenciamento de genes reguladores da inflamação, estresse oxidativo e fibrose renal. Esse processo pode inativar genes supressores de tumor ou genes envolvidos na resposta antioxidante, exacerbando a progressão da doença (HAYASHI, 2022). Estudos demonstram que genes como KLOTHO e PGC-1 $\alpha$ , responsáveis pela proteção contra o envelhecimento celular e o metabolismo energético mitocondrial, apresentam hipermetilação em pacientes com DRC, contribuindo para a progressão da doença (ZHANG et al., 2024).

Além disso, a hipometilação de genes pró-inflamatórios, como TNF- $\alpha$  e IL-6, tem sido associada ao aumento da resposta inflamatória e ao agravamento da disfunção renal (LEE et al., 2023). Recentemente, foi demonstrado que a hipermetilação do DNA e a homocisteinilação de proteínas também desempenham um papel relevante na lesão renal hipertensiva, contribuindo para a remodelação vascular e o estresse oxidativo na doença renal crônica (REN et al., 2024). Além disso, biomarcadores epigenéticos baseados em metilação de DNA circulante em células livres (cfDNA) têm demonstrado potencial para monitoramento em tempo real da lesão renal induzida por sepse (SI-AKI), destacando a importância dessas alterações epigenéticas na detecção precoce da disfunção renal (YOU et al., 2024).



As modificações de histonas desempenham papel essencial na remodelação da cromatina, influenciando a acessibilidade do DNA para fatores de transcrição. Na DRC, alterações na acetilação de histonas podem resultar em uma cromatina mais compacta, reduzindo a expressão de genes protetores e facilitando a progressão da doença (HAYASHI, 2022). Por outro lado, o aumento da metilação em H3K9 e H3K27 tem sido associado à repressão de genes antifibróticos, como BMP-7, um regulador essencial na homeostase renal (MARTINEZ et al., 2022). Além disso, estudos recentes indicam que a hiperexpressão de EZH2, um regulador epigenético chave, está associada ao crescimento de cistos na Doença Renal Policística Autossômica Dominante (ADPKD). A inibição farmacológica de EZH2 resultou em uma redução significativa da formação de cistos renais, sugerindo que sua modulação epigenética pode representar um alvo terapêutico promissor (LV et al., 2024).

Adicionalmente, o perfil epigenômico, cistromico e transcriptômico de células tubulares renais primárias tem fornecido informações essenciais sobre como fatores de transcrição e modificações epigenéticas regulam a expressão gênica ao longo do desenvolvimento renal e na progressão da doença. Técnicas avançadas, como ChIP-seq e ATAC-seq, têm sido fundamentais para mapear essas interações e identificar alvos potenciais para intervenção terapêutica (LIU, ZHANG e CHEN, 2024).

### **3.2. Influência de Fatores Ambientais na Epigenética Renal**

Fatores ambientais como tabagismo, dieta, poluentes e estresse oxidativo podem induzir modificações epigenéticas associadas à DRC. O tabagismo, por exemplo, pode alterar padrões de metilação do DNA e estimular modificações de histonas pró-inflamatórias. Dietas ricas em gordura e pobres em antioxidantes influenciam diretamente a regulação epigenética da inflamação e da fibrose renal. Além disso, exposições a metais pesados e pesticidas foram associadas a modificações epigenéticas em genes essenciais para a função renal (WANG et al., 2024).

Estudos recentes indicam que a isquemia-reperfusão grave (IRI) induz hipermetilação do promotor do gene LHX1, comprometendo a proliferação de células epiteliais tubulares e a diferenciação de podócitos em progenitores renais. Essa modificação epigenética reduz os mecanismos intrínsecos de reparo do rim após um



transplante renal, representando um obstáculo adicional na recuperação da função renal pós-transplante (CRUZADO et al., 2025).

### 3.3. Avanços Tecnológicos na Epigenética Renal

Com o avanço das tecnologias, diversas metodologias têm permitido uma compreensão mais detalhada das modificações epigenéticas associadas à DRC. Entre elas, destacam-se:

- Sequenciamento de nova geração (NGS): Permite o mapeamento abrangente da metilação do DNA e outras modificações epigenéticas em larga escala.
- Conversão por bisulfito de sódio: Técnica fundamental para identificar padrões específicos de metilação do DNA.
- Edição epigenética com CRISPR/dCas9: Nova abordagem para modificar seletivamente padrões epigenéticos em genes associados à disfunção renal (REN et al., 2024).

### 3.4. Aplicações Clínicas e Biomarcadores Epigenéticos

O desenvolvimento de biomarcadores epigenéticos tem permitido avanços significativos na detecção precoce e monitoramento da progressão da DRC. Métodos baseados em cfDNA metilado e perfis de RNA não codificantes vêm sendo explorados como ferramentas diagnósticas promissoras. Estudos sugerem que alterações em miRNAs específicos podem atuar como preditores confiáveis de resposta terapêutica e evolução da DRC (QU et al., 2024).

Além disso, estratégias terapêuticas inovadoras baseadas em células-tronco mesenquimais da medula óssea (BM-MSCs) geneticamente modificadas para expressar Relaxina-2 (RLX) têm demonstrado efeitos renoprotetores significativos na fibrose renal e na disfunção tubular. Estudos recentes indicam que BM-MSCs modificadas para expressar RLX promovem a regeneração renal ao modular respostas inflamatórias, reduzir a deposição de matriz extracelular e melhorar a função endotelial. Esses achados sugerem que a Relaxina-2 pode representar um tratamento promissor para a DRC e outras condições renais crônicas (LI et al., 2024).

O desenvolvimento de biomarcadores epigenéticos tem permitido avanços significativos na detecção precoce e monitoramento da progressão da DRC. Métodos



baseados em cfDNA metilado e perfis de RNA não codificantes vêm sendo explorados como ferramentas diagnósticas promissoras. Estudos sugerem que alterações em miRNAs específicos podem atuar como preditores confiáveis de resposta terapêutica e evolução da DRC (QU et al., 2024).

### **3.5. Desafios e Perspectivas Futuras**

Apesar dos avanços significativos na compreensão dos mecanismos epigenéticos na Doença Renal Crônica, há desafios consideráveis que devem ser superados antes que essas descobertas sejam amplamente aplicadas na prática clínica.

#### **Validação e Aplicação Clínica de Biomarcadores Epigenéticos**

A identificação de biomarcadores epigenéticos confiáveis para o diagnóstico precoce da DRC representa um desafio crucial. Embora vários estudos tenham demonstrado a associação entre padrões de metilação do DNA, modificações de histonas e perfis de RNAs não codificantes com a progressão da doença, a validação clínica desses biomarcadores ainda é limitada. Ensaios clínicos de longo prazo são necessários para confirmar sua reprodutibilidade, sensibilidade e especificidade, garantindo que possam ser utilizados em larga escala para rastreamento e monitoramento da doença. Avanços nas tecnologias de sequenciamento de DNA de última geração (NGS) e análises multiômicas poderão acelerar esse processo, permitindo a identificação de padrões epigenéticos específicos para diferentes subtipos da DRC (YOU et al., 2024).

#### **Limitações das Terapias Epigenéticas**

O uso de moduladores epigenéticos, como inibidores de histonas desacetilases (HDAC) e DNA metiltransferases (DNMTs), tem mostrado potencial no tratamento da DRC, mas há riscos associados à especificidade e segurança dessas abordagens. Muitas dessas terapias podem causar efeitos adversos sistêmicos, uma vez que atuam de maneira ampla sobre a epigenética celular. Assim, a pesquisa deve focar no desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais seletivas, como o uso de nanopartículas para entrega direcionada de fármacos epigenéticos e edição epigenética específica com CRISPR/dCas9. Estudos recentes indicam que o uso de edição epigenética baseada em CRISPR pode representar uma solução para modular



seletivamente padrões de metilação do DNA e modificações de histonas, oferecendo uma abordagem mais precisa e com menor toxicidade (TAVAKOLIDAKHRABADI et al., 2024).

### **Regulamentação e Translação Clínica**

Outro desafio importante é a regulamentação das intervenções epigenéticas. Como essa área ainda é relativamente nova, há poucas diretrizes claras sobre como terapias epigenéticas devem ser avaliadas, licenciadas e regulamentadas para uso clínico. A colaboração entre pesquisadores, indústrias farmacêuticas e órgãos reguladores será essencial para acelerar esse processo e garantir segurança aos pacientes. A padronização de protocolos para o uso de biomarcadores epigenéticos e terapias baseadas em edição epigenética pode facilitar sua incorporação nas diretrizes clínicas da nefrologia.

### **Perspectivas Futuras e Terapias Combinadas**

A epigenética tem um enorme potencial para ser combinada com outras abordagens terapêuticas na nefrologia. O futuro da área pode incluir:

- Medicina personalizada baseada em epigenética, na qual tratamentos serão adaptados ao perfil epigenético de cada paciente.
- Uso de células-tronco mesenquimais geneticamente modificadas para restaurar padrões epigenéticos alterados na DRC.
- Terapias combinadas, associando moduladores epigenéticos com terapias anti-inflamatórias e antioxidantes para otimizar a resposta ao tratamento.
- Edição epigenética com CRISPR/dCas9, visando a modulação específica de genes envolvidos na inflamação e fibrose renal.
- Exploração da reversibilidade epigenética, permitindo o desenvolvimento de estratégias para prevenir a progressão da DRC antes que ocorra dano renal irreversível.



Novas estratégias terapêuticas para a Doença Renal Diabética (DKD) também vêm sendo exploradas. Recentemente, abordagens como agonistas do receptor GLP-1, pentoxifilina, selonsertibe e baricitinibe demonstraram potencial anti-inflamatório e antifibrótico, podendo ser combinadas com moduladores epigenéticos para melhorar a eficácia terapêutica. Além disso, estudos indicam que fatores inflamatórios e fibrogênicos como IL-1, MCP-1, MMP-9, CTGF, TNF- $\alpha$  e TGF- $\beta$ 1 podem servir como biomarcadores e alvos terapêuticos emergentes (WANG & ZHANG, 2024). A inibição de HIF e AGE, juntamente com modificações epigenéticas, representa um campo promissor para retardar a progressão da DKD.

A translação dessas descobertas para a prática clínica dependerá de ensaios clínicos bem estruturados e de uma melhor compreensão das interações entre epigenética, genética e fatores ambientais na progressão da DRC. Além disso, novas abordagens, como a utilização de inteligência artificial e machine learning para análise de big data epigenético, podem acelerar a identificação de alvos terapêuticos e otimizar o desenvolvimento de novas estratégias clínicas (LI et al., 2024).

Apesar dos avanços, a validação de biomarcadores epigenéticos e a necessidade de ensaios clínicos robustos são desafios fundamentais para a translação da epigenética para a prática clínica (REN et al., 2024).

Apesar dos avanços significativos na compreensão dos mecanismos epigenéticos na Doença Renal Crônica, há desafios consideráveis que devem ser superados antes que essas descobertas sejam amplamente aplicadas na prática clínica.

### **Validação e Aplicação Clínica de Biomarcadores Epigenéticos**

A identificação de biomarcadores epigenéticos confiáveis para o diagnóstico precoce da DRC representa um desafio crucial. Embora vários estudos tenham demonstrado a associação entre padrões de metilação do DNA, modificações de histonas e perfis de RNAs não codificantes com a progressão da doença, a validação clínica desses biomarcadores ainda é limitada. Ensaios clínicos de longo prazo são necessários para confirmar sua reprodutibilidade, sensibilidade e especificidade, garantindo que possam ser utilizados em larga escala para rastreamento e monitoramento da doença. Avanços nas tecnologias de sequenciamento de DNA de



última geração (NGS) e análises multiômicas poderão acelerar esse processo, permitindo a identificação de padrões epigenéticos específicos para diferentes subtipos da DRC (YOU et al., 2024).

### **Limitações das Terapias Epigenéticas**

O uso de moduladores epigenéticos, como inibidores de histonas desacetilases (HDAC) e DNA metiltransferases (DNMTs), tem mostrado potencial no tratamento da DRC, mas há riscos associados à especificidade e segurança dessas abordagens. Muitas dessas terapias podem causar efeitos adversos sistêmicos, uma vez que atuam de maneira ampla sobre a epigenética celular. Assim, a pesquisa deve focar no desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais seletivas, como o uso de nanopartículas para entrega direcionada de fármacos epigenéticos e edição epigenética específica com CRISPR/dCas9. Estudos recentes indicam que o uso de edição epigenética baseada em CRISPR pode representar uma solução para modular seletivamente padrões de metilação do DNA e modificações de histonas, oferecendo uma abordagem mais precisa e com menor toxicidade (TAVAKOLIDAKHRABADI et al., 2024).

### **Regulamentação e Translação Clínica**

Outro desafio importante é a regulamentação das intervenções epigenéticas. Como essa área ainda é relativamente nova, há poucas diretrizes claras sobre como terapias epigenéticas devem ser avaliadas, licenciadas e regulamentadas para uso clínico. A colaboração entre pesquisadores, indústrias farmacêuticas e órgãos reguladores será essencial para acelerar esse processo e garantir segurança aos pacientes. A padronização de protocolos para o uso de biomarcadores epigenéticos e terapias baseadas em edição epigenética pode facilitar sua incorporação nas diretrizes clínicas da nefrologia.

### **Perspectivas Futuras e Terapias Combinadas**

A epigenética tem um enorme potencial para ser combinada com outras abordagens terapêuticas na nefrologia. O futuro da área pode incluir:

- Medicina personalizada baseada em epigenética, na qual tratamentos serão adaptados ao perfil epigenético de cada paciente.



- Uso de células-tronco mesenquimais geneticamente modificadas para restaurar padrões epigenéticos alterados na DRC.
- Terapias combinadas, associando moduladores epigenéticos com terapias anti-inflamatórias e antioxidantes para otimizar a resposta ao tratamento.
- Edição epigenética com CRISPR/dCas9, visando a modulação específica de genes envolvidos na inflamação e fibrose renal.
- Exploração da reversibilidade epigenética, permitindo o desenvolvimento de estratégias para prevenir a progressão da DRC antes que ocorra dano renal irreversível.

A translação dessas descobertas para a prática clínica dependerá de ensaios clínicos bem estruturados e de uma melhor compreensão das interações entre epigenética, genética e fatores ambientais na progressão da DRC. Além disso, novas abordagens, como a utilização de inteligência artificial e machine learning para análise de big data epigenético, podem acelerar a identificação de alvos terapêuticos e otimizar o desenvolvimento de novas estratégias clínicas (LI et al., 2024).

Apesar dos avanços, a validação de biomarcadores epigenéticos e a necessidade de ensaios clínicos robustos são desafios fundamentais para a translação da epigenética para a prática clínica (REN et al., 2024).

Apesar dos avanços significativos na compreensão dos mecanismos epigenéticos na Doença Renal Crônica, há desafios consideráveis que devem ser superados antes que essas descobertas sejam amplamente aplicadas na prática clínica.

### **Validação e Aplicação Clínica de Biomarcadores Epigenéticos**

A identificação de biomarcadores epigenéticos confiáveis para o diagnóstico precoce da DRC representa um desafio crucial. Embora vários estudos tenham demonstrado a associação entre padrões de metilação do DNA, modificações de histonas e perfis de RNAs não codificantes com a progressão da doença, a validação clínica desses biomarcadores ainda é limitada. Ensaios clínicos de longo prazo são necessários para confirmar sua reprodutibilidade, sensibilidade e especificidade,



garantindo que possam ser utilizados em larga escala para rastreamento e monitoramento da doença.

### **Limitações das Terapias Epigenéticas**

O uso de moduladores epigenéticos, como inibidores de histonas desacetilases (HDAC) e DNA metiltransferases (DNMTs), tem mostrado potencial no tratamento da DRC, mas há riscos associados à especificidade e segurança dessas abordagens. Muitas dessas terapias podem causar efeitos adversos sistêmicos, uma vez que atuam de maneira ampla sobre a epigenética celular. Assim, a pesquisa deve focar no desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais seletivas, como o uso de nanopartículas para entrega direcionada de fármacos epigenéticos e edição epigenética específica com CRISPR/dCas9.

### **Regulamentação e Translação Clínica**

Outro desafio importante é a regulamentação das intervenções epigenéticas. Como essa área ainda é relativamente nova, há poucas diretrizes claras sobre como terapias epigenéticas devem ser avaliadas, licenciadas e regulamentadas para uso clínico. A colaboração entre pesquisadores, indústrias farmacêuticas e órgãos reguladores será essencial para acelerar esse processo e garantir segurança aos pacientes.

### **Perspectivas Futuras e Terapias Combinadas**

A epigenética tem um enorme potencial para ser combinada com outras abordagens terapêuticas na nefrologia. O futuro da área pode incluir:

- Medicina personalizada baseada em epigenética, na qual tratamentos serão adaptados ao perfil epigenético de cada paciente.
- Uso de células-tronco mesenquimais geneticamente modificadas para restaurar padrões epigenéticos alterados na DRC.
- Terapias combinadas, associando moduladores epigenéticos com terapias anti-inflamatórias e antioxidantes para otimizar a resposta ao tratamento.



A translação dessas descobertas para a prática clínica dependerá de ensaios clínicos bem estruturados e de uma melhor compreensão das interações entre epigenética, genética e fatores ambientais na progressão da DRC.

#### 4. Conclusão

A epigenética emergiu como um campo crucial na compreensão da Doença Renal Crônica (DRC), oferecendo novas perspectivas sobre os mecanismos moleculares que contribuem para sua progressão. A metilação do DNA, as modificações de histonas e a regulação por RNAs não codificantes desempenham papéis fundamentais na modulação da expressão gênica, influenciando processos inflamatórios, oxidativos e fibróticos que caracterizam a disfunção renal.

Os avanços tecnológicos, como o sequenciamento de nova geração (NGS), a conversão por bisulfito de sódio e a edição epigenética com CRISPR/dCas9, possibilitaram uma análise mais detalhada das modificações epigenéticas na DRC, viabilizando a identificação de biomarcadores epigenéticos para diagnóstico precoce e monitoramento da progressão da doença. Além disso, novas abordagens terapêuticas, incluindo inibidores de HDAC e DNMTs, relaxinas, antioxidantes e estratégias de terapia celular com células-tronco mesenquimais, demonstram potencial para modular mecanismos epigenéticos e mitigar a progressão da DRC.

Entretanto, desafios significativos ainda precisam ser superados antes da aplicação clínica generalizada dessas descobertas. A validação de biomarcadores epigenéticos requer ensaios clínicos robustos, e as terapias epigenéticas necessitam de maior especificidade para minimizar efeitos adversos sistêmicos. Além disso, a translação do conhecimento epigenético para a prática clínica dependerá do desenvolvimento de diretrizes regulatórias e da integração de tecnologias multiômicas para um melhor entendimento da interação entre genética, epigenética e fatores ambientais na DRC.

Perspectivas futuras incluem a utilização de inteligência artificial para análise de big data epigenético, a combinação de terapias epigenéticas com moduladores inflamatórios e antioxidantes, e o aprofundamento na pesquisa sobre a reversibilidade de alterações epigenéticas para potencial prevenção e tratamento precoce da DRC. A



epigenética, portanto, representa uma fronteira promissora na nefrologia, com grande potencial para impactar positivamente a detecção, monitoramento e tratamento da Doença Renal Crônica.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

**BRASIL.** Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Boletim Epidemiológico: Prevalência e Diagnóstico da Doença Renal Crônica no Brasil.** Brasília: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em:

<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2024/boletim-epidemiologico-volume-55-no-12.pdf>. Acesso em: 13 mar. 2025.

CAMP, S. Y.; HE, M. X.; CUOCO, M. S.; SAAD, E.; PIMENTA, E.; MELI, K.; BAKOUNY, Z.; LABAKI, C.; TITCHEN, B. M.; KANG, Y. J.; HORST, J.; TROWBRIDGE, R.; SHANNON, E.; HELVIE, K.; THORNER, A. R.; VIGNEAU, S.; MAYORGA, A.; KODALI, J.; LACHMAYR, H.; BEMUS, M.; PARK, J.; CHOUEIRI, T.; BI, K.; VAN ALLEN, E. M. **Single-cell epigenetic profiling reveals an interferon response-high program associated with BAP1 deficiency in kidney cancer.** *bioRxiv*, 2024.

CRUZADO, J. M.; SOLA, A.; PATO, M. L.; MANONELLES, A.; VARELA, C.; SETIÉN, F. E.; QUERO-DOTOR, C.; HEALD, J. S.; PIÑEYRO, D.; AMAYA-GARRIDO, A.; DOLADÉ, N.; CODINA, S.; COUCEIRO, C.; BOLAÑOS, N.; GOMÀ, M.; VIGUÉS, F.; MERKEL, A.; ROMAGNANI, P.; BERDASCO, M. **Severe ischemia-reperfusion injury induces epigenetic inactivation of LHX1 in kidney progenitor cells after kidney transplantation.** *American Journal of Transplantation*, v. 25, n. 3, p. 476-488, 2025. DOI: [10.1016/j.ajt.2024.11.003](https://doi.org/10.1016/j.ajt.2024.11.003).

DONG, X.; ZHANG, D.; ZHANG, X.; LIU, Y.; LIU, Y. **Network modeling links kidney developmental programs and the cancer type-specificity of VHL mutations.** *NPJ Systems Biology and Applications*, v. 10, n. 1, p. 114, 2024. DOI: [10.1038/s41540-024-00445-2](https://doi.org/10.1038/s41540-024-00445-2).

GUPTA, S.; MANDAL, S.; BANERJEE, K.; ALMARSHOOD, H.; PUSHPAKUMAR, S. B.; SEN, U. **Complex Pathophysiology of Acute Kidney Injury (AKI) in Aging: Epigenetic Regulation, Matrix Remodeling, and the Healing Effects of H2S.** *Biomolecules*, v. 14, n. 9, p. 1165, 2024. DOI: [10.3390/biom14091165](https://doi.org/10.3390/biom14091165).

HAYASHI, K. **Altered DNA methylation in kidney disease: useful markers and therapeutic targets.** *Clinical and Experimental Nephrology*, v. 26, n. 4, p. 309–315, 2022.

JALAL, D.; ALI, M. Y.; ELKINAAI, N.; ABDELAZIZ, A. S.; ZEKRI, W.; SAYED, A. A. **Methylation changes and INS-IGF2 expression predict progression in early-**



stage Wilms tumor. *Clinical Epigenetics*, v. 16, n. 1, p. 170, 2024. DOI: [10.1186/s13148-024-01775-y](https://doi.org/10.1186/s13148-024-01775-y).

LIU, W. H.; CAO, F.; LIN, M.; HONG, F. Y. **Comprehensive Analysis of RNA Methylation-Regulated Gene Signature and Immune Infiltration in Ischemia/Reperfusion-Induced Acute Kidney Injury.** *Kidney and Blood Pressure Research*, v. 50, n. 1, p. 14-32, 2025. DOI: [10.1159/000542787](https://doi.org/10.1159/000542787).

LIU, Z.; ZHANG, L.; CHEN, Y. **Epigenomic, cistromic, and transcriptomic profiling of primary kidney tubular cells.** *Journal of Biological Methods*, v. 11, n. 2, e99010015, 2024. DOI: [10.14440/jbm.2024.0009](https://doi.org/10.14440/jbm.2024.0009).

LV, J.; LAN, B.; FU, L.; HE, C.; ZHOU, W.; WANG, X.; ZHOU, C.; MAO, Z.; CHEN, Y.; MEI, C.; XUE, C. **EZH2 inhibition or genetic ablation suppresses cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease.** *Journal of Translational Medicine*, v. 22, n. 1, p. 979, 2024. DOI: [10.1186/s12967-024-05785-5](https://doi.org/10.1186/s12967-024-05785-5).

QU, P.; LI, L.; JIN, Q.; LIU, D.; QIAO, Y.; ZHANG, Y.; SUN, Q.; RAN, S.; LI, Z.; LIU, T.; PENG, L. **Histone methylation modification and diabetic kidney disease: Potential molecular mechanisms and therapeutic approaches (Review).** *International Journal of Molecular Medicine*, v. 54, n. 5, p. 104, 2024. DOI: [10.3892/ijmm.2024.5428](https://doi.org/10.3892/ijmm.2024.5428).

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (SBN). Dados sobre Doença Renal Crônica no Brasil.** São Paulo: SBN, 2024. Disponível em: <https://www.sbn.org.br/dados>. Acesso em: 13 mar. 2025.

**WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global Burden of Kidney Disease: Epidemiology and Prevention Strategies.** Geneva: WHO, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/publications/kidney-disease-global-report>. Acesso em: 13 mar. 2025.