

A INFLUÊNCIA DA METILAÇÃO DO DNA E DAS HISTONAS NO PROCESSO SAÚDE DOENÇA

Emily de Oliveira Okano¹, Maria das Vitórias Venâncio de Oliveira², Kaline Dantas Magalhães³

¹ Centro Universitário do Rio Grande do Norte. Curso de Graduação de Enfermagem. Natal, RN, Brasil.

² Centro Universitário do Rio Grande do Norte. Curso de Graduação de Enfermagem. Natal, RN, Brasil.

³ Centro Universitário do Rio Grande do Norte. Curso de Graduação de Enfermagem. Natal, RN, Brasil.

RESUMO

OBJETIVOS: Descrever a importância da epigenética no processo de metilação do DNA e das histonas. Compreender os mecanismos epigenéticos; entender como os mecanismos epigenéticos se relacionam com os processos saúde-doença; relacionar as doenças crônicas com a epigenética; e concernir as relações de fatores alimentares com a ativação e inativação dos processos epigenéticos.

MÉTODOS: Tratou-se de uma revisão de literatura de caráter integrativo, as buscas foram realizadas na SCIELO, PUBMED E BVS. Entre os critérios de inclusão estão as publicações nos idiomas português e inglês, que foram publicadas entre o período de 2017 a 2022.

RESULTADOS: Todos os artigos encontrados afirmaram que a epigenética é o estudo dos processos celulares que causam alterações hereditárias na expressão gênica, e são conhecidas por ocorrer em uma variedade de doenças, uma vez que as alterações epigenéticas são frequentemente observadas na instabilidade genética e mutagênese.

CONCLUSÕES: Então fica evidente que a epigenética está envolvida diretamente no processo saúde doença, por estar ligada à diversos processos patológicos como foram mostrados no decorrer do trabalho.

DESCRITORES: Doença. Epigenética. Saúde.

INTRODUÇÃO

A Epigenética é o estudo das mudanças ocorridas na expressão genética de um indivíduo, (expressão gênica pode ser descrita como o conjunto de processos que ocorrem para que um organismo, tecido ou célula inicie, aumente, diminua ou cesse a produção de produtos finais de seus genes, proteínas e/ou RNAs), uma vez que se utiliza de mecanismos dinâmicos para indicar qual sequência genética deve ser ou não lida nas células do nosso corpo, sendo deste modo, mais que crucial para a manutenção da nossa saúde, ao realizar a coordenação de funções biológicas como as mudanças hormonais, imunológicas, metabólicas e neurais.¹

Os mecanismos epigenéticos que realizam tais alterações químicas estão a metilação direta ao ácido desoxirribonucleico (DNA), a modificação de histonas e ácido ribonucleico (RNA) não codificantes, ambos realizam alterações químicas na sequência do DNA ou proteínas, essas modificações geram conseqüentemente uma acessibilidade “diferenciada” a cromatina (que se encontra dentro do núcleo da célula) levando, deste modo, a mudanças na leitura dos genes.²

Importância

A importância do estudo da epigenética atualmente baseia-se no fato de que se obtém uma maior evidência a manutenção de hábitos de vida saudáveis, quando, cerca de 30% das doenças são ditadas pela genética pura, enquanto 70% são definidas pela nutrigenômica e outros braços da epigenética, isso quer dizer que, por mais que uma pessoa tenha tendências genéticas desfavoráveis. Uma alimentação equilibrada, atividade física regular e de relaxamento irá preservá-la de muitas doenças degenerativas.³

A relação das doenças crônicas e degenerativas na área da epigenética, com a descoberta da ampla aplicação da CRISPR/Cas9, que é o emparelhamento da enzima Cas9 com o sistema imunológico bacteriano CRISPR, que tem como finalidade servir como um editor de genoma eficaz, tendo, por exemplo na doença de Parkinson, sua atuação na inibição da ativação microglial induzida pelo MPP (1-metil-4-fenilpyridinium), uma toxina parkinsoniana, por meio da redução do estresse oxidativo, diminuição no Ca^{++2+} (íons de Cálcio) fluxo e atenuação da translocação NRF2 (ator nuclear eritróide do tipo 2).⁴

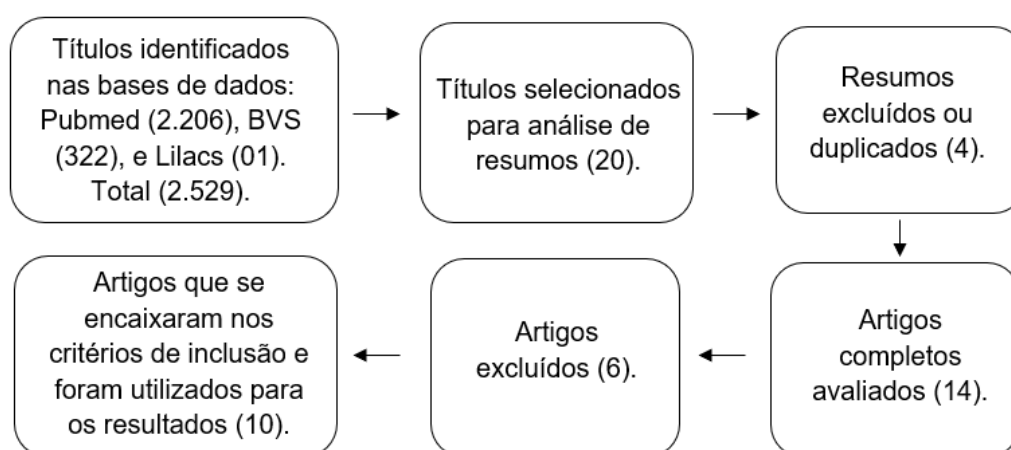
Diante de todo o exposto, este trabalho tem como objetivo estabelecer a relação dos fatores epigenéticos com o desenvolvimento de doenças, assim como elencar possíveis possibilidades de restabelecimento da saúde.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa cuja é compreendida como tipo análise de natureza complexa que demanda métodos normatizados e sistemáticos para garantir o necessário rigor requerido na pesquisa científica e a legitimidade das evidências estabelecidas⁵. O projeto tem com pergunta norteadora a compreensão dos mecanismos epigenéticos e entender sua relação no processo saúde-doença.

Neste estudo foram realizadas buscas nas principais bases de dados de artigos científicos LILACS, PUBMED E BVS. Tendo como descritores as palavras: epigenética, saúde e doença. Entre os critérios de inclusão estão as publicações nos idiomas português e inglês, que foram publicadas entre o período de 2002 a 2022. É de exclusão artigos que não se enquadraram na pesquisa, ou publicados antes de 2002.

RESULTADOS



Fluxograma 1 – Identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos analisados.

	Título	Autores	Conclusão
1	The role of epigenetic modifications for the pathogenesis of crohn's disease.	HORNSCHUH, M. ET AL (2021)	Padrões específicos de metilação do DNA e modificações de histonas podem ser usados como biomarcadores alternativos de atividade ou progressão da doença e novos alvos para intervenções terapêuticas em pacientes com DII (doença inflamatória intestinal).
2	Epigenetics and sarcoidosis.	IAIN R. KONIGSBERG, ET AL (2021)	Os estudos epigenômicos fornecerão um meio de vincular fatores de risco à patobiologia da doença para entender melhor o curso da doença, auxiliar nos estudos de antígenos e subclassificar pacientes com base no perfil molecular para melhor direcionar a pesquisa e o tratamento.
3	Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes.	CHARLOTTE LING ET AL (2019)	Há agora evidências suficientes para estabelecer que o epigenoma humano contribui para doenças e interage e responde a várias condições fisiológicas. O envelhecimento e a variação genética são importantes contribuintes para a variabilidade epigenética observada em indivíduos afetados pela obesidade ou DM2.
4	Epigenetic signatures underlying inflammation: an interplay of nutrition, physical activity, metabolic diseases, and environmental factors for personalized nutrition.	OMAR RAMOS-LOPEZ, ET AL (2020)	Ambientes obesogênicos e prejudiciais à saúde podem conduzir a inflamação persistente, modificando alguns mecanismos epigenéticos específicos e impactando negativamente o desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas. A prescrição de terapias nutricionais utilizando nutrientes epigeneticamente ativos e atividades físicas com propriedades anti-inflamatórias podem ajudar a reverter os efeitos adversos da inflamação crônica.

5	DNA methylation and inflammatory skin diseases.	JOSHUA S. MERVIS E JEAN S. MCGEE (2019)	Alterações nos perfis de metilação do DNA são achados cada vez mais reconhecidos em uma variedade de doenças inflamatórias. Entre as condições inflamatórias crônicas da pele, a metilação do DNA tem sido estudada principalmente na psoríase e, em menor grau, na dermatite atópica, uma compreensão mais completa da patogênese das doenças inflamatórias da pele exigirá um maior conhecimento dos processos epigenéticos, incluindo e não se limitando à metilação do DNA, modificação de histonas e silenciamento de genes pela ação de microRNAs, assim como, alterações epigenéticas podem ser dar através de farmacoterapias.
6	Avaliação do mecanismo epigenético por metilação do dna e da expressão de glut4 em tecido muscular esquelético de ratos adultos, proles de ratas com doença periodontal.	MATTERA, MARIA SARA (2019)	A DP materna em sua prole promoveu: baixo peso ao nascimento (BPN); resistência à insulina; ativação de vias inflamatórias; diminuição da expressão de Slc2a4; (GLUT4); um aumento da expressão gênica do IRS1. Além disso, mostra que a saúde bucal materna ideal pode ajudar a prevenir desfechos gestacionais adversos, como BPN, e doenças futuras na prole adulta.

7	Physical Activity and DNA Methylation in Humans.	SWIATOWY, W.J.; ET AL (2021)	O teste de metilação do DNA mostra como o exercício faz grandes mudanças no funcionamento do corpo. Já exercícios isolados podem afetar a metilação de muitos genes, o que leva a modificações da expressão do material genético e revela a complexidade dos mecanismos adaptativos e regulatórios do organismo após o exercício. A atividade física por um longo período tem um efeito maior na metilação do DNA e na adaptação do corpo, mudanças mais fortes nessa modificação epigenética foram notadas após exercícios regulares e períodos de treinamento, o que pode ser explicado pela memória epigenética.
8	Circular RNA as an Epigenetic Regulator in Chronic Liver Diseases.	XIANHUI ZENG, ET AL (2021)	Os circRNAs desempenham um papel cada vez mais crucial na regulação epigenética do início e progressão de doenças hepáticas crônicas, mais esforços são urgentemente necessários para desenvolver circRNAs como novos diagnósticos e terapêuticos.
9	Consequences of Paternal Nutrition on Offspring Health and Disease.	PAULINE DIMOFSKI, ET AL (2021)	O estado nutricional materno influencia fortemente o desenvolvimento e crescimento fetal, mas torna-se cada vez mais evidente que o estado nutricional de ambos os pais atua na saúde e na doença da prole na idade adulta, é importante notar que algumas assinaturas epigenéticas herdadas são preservadas entre espécies como a mosca, o camundongo e o humano.

10	Epigenetic susceptibility to severe respiratory viral infections and its therapeutic implications: a narrative review.	ETTORE CRIMI, ET AL (2020)	A suscetibilidade epigenética a infecções virais pulmonares requer mais investigação usando a análise orientada à rede para esclarecer as rotas moleculares subjacentes à perturbação do interagente humano em particular no COVID-19 e seu impacto na saúde cardiovascular.
----	--	---------------------------------------	--

Quadro 1 – Análise dos artigos pesquisados.

Ao todo foram encontrados 2.529 artigos científicos, sendo utilizadas as bases de dados Pubmed, BVS e Lilacs. Desses 20 foram selecionados para leitura dos resumos, 4 resumos foram excluídos e 16 selecionados para a leitura do artigo na íntegra. Após aplicação dos critérios restou N amostral de 10 artigos (Organograma 1).

No que diz respeito a influência da epigenética no processo saúde-doença os 10 (100%) artigos encontrados afirmaram que a epigenética é o estudo dos processos celulares que causam alterações hereditárias na expressão gênica, e são conhecidas por ocorrer em uma variedade de doenças, uma vez que as alterações epigenéticas são frequentemente observadas na instabilidade genética e mutagênese.

A epigenética, como dito anteriormente, são processos que modificam a atividade genética sem alterar a sequência de DNA e podem levar modificações transgeracionalmente. E essas alterações são em maioria ocasionadas por influência do meio ambiente e alimentação como mostra nos artigos 06⁶, 07⁷, 09⁸ e 10⁹ (quadro 1).

Além disso, o artigo 06⁶ mostra a ação de GLUT4 na desmetilação e hipermetilação do DNA; O artigo 07⁷ mostra a influência da atividade física também na metilação do DNA, que é uma das modificações epigenéticas que tem sido mais exaustivamente investigado na patogênese de doenças humanas. O 09⁸ também fala sobre a influência da alimentação paterna na produção dos espermatozoides no processo saúde-doença dos filhos, e o 10⁹ como a epigenética pode ter influência na suscetibilidade de se ter doenças virais.

A epigenética está relacionada a doenças crônicas como a Diabetes tipo 2, uma vez que, mecanismos epigenéticos (metilação do DNA, modificação de histonas e processos mediados por RNA) controlam a atividade gênica e o desenvolvimento de

um organismo e a ruptura desse equilíbrio pode acarretar diversas doenças e contribuir para a obesidade e DM2. (artigo 03)¹⁰, também podendo-se citar a sarcoidose, quando as modificações epigenéticas são importantes mecanismos reguladores da expressão gênica em doenças pulmonares, uma vez que são influenciadas por exposições ambientais e variantes genéticas (artigo 02)¹¹.

Citando-se também nos estudos encontrados a doença de Crohn, quando padrões específicos de metilação do DNA e modificações de histonas podem ser usados como biomarcadores alternativos de atividade ou progressão da doença (artigo 01)¹², assim como alterações na assinatura epigenética podem exacerbar as respostas inflamatórias e influenciar o risco de doenças inflamatórias crônicas, incluindo doenças cardiovasculares (artigo 04)¹³.

Sendo evidenciado também que os circRNAs desempenham um papel cada vez mais crucial na regulação epigenética do início e progressão de doenças hepáticas crônicas, mais esforços são urgentemente necessários para desenvolver circRNAs como novos diagnósticos e terapêuticos (Artigo 08)¹⁴, abrangendo também a epigenética as doenças de pele, a metilação do DNA, vem sendo estudada principalmente na psoríase e, em menor grau, na dermatite atópica, assim como pode se haver alterações epigenéticas através da farmacoterapia (artigo 05)¹⁵.

DISCUSSÃO

De acordo com os resultados é possível confirmar a relação da epigenética com o processo saúde doença. Esta constatação esta respaldada pelos artigos encontrados nos estudos selecionados nessa revisão integrativa.

Os mecanismos epigenéticos são parâmetros flexíveis do genoma capazes de serem alterados por diversos estímulos. A metilação do DNA e a modificação de histonas constituem dois importantes mecanismos regulatórios conhecidos¹⁶.

A metilação do DNA acontece quando a uma substituição do hidrogênio (-H) por um metil (-CH₃) na posição 5 do anel pirimídico de citosinas, formando a 5-metilcitosina (5mC)¹⁷. Ela contribui para diversos processos biológicos essenciais como imprinting genômico (fenômeno referente à expressão diferencial de genes dependendo da origem parental. Acredita-se que tenha envolvimento em mamíferos

na regulação da dosagem de genes relacionados com o desenvolvimento), proteção, inativação e manutenção da estabilidade do genoma (O genoma é o conjunto de toda informação de um determinado organismo, contido em seu material genético DNA)¹⁸, a metilação do DNA pode ser alterada por diversos fatores como estilo de vida e ambientais¹⁹.

As modificações de histona atuam na regulação da transcrição gênica, pois interferem na condensação da cromatina que é estritamente relacionada a áreas de acesso ou não do DNA à maquinaria transcricional²⁰. Já foram descritos pelo menos oito tipos de alterações em histonas como acetilação, metilação, fosforilação, ubiquitinação, sumoilação, ADPribosilação, deaminação e isomerização de prolina, que podem ser situadas em diferentes posições, constituindo um verdadeiro “código de histona”^{21,22}.

Os processos epigenéticos são mecanismos altamente complexos, e pequenas falhas no estabelecimento ou manutenção desses podem alterar a fisiologia normal da célula e desencadear o desenvolvimento de doenças.

Quando a metilação do DNA é alterada como resultado de mutações de desenvolvimento ou fatores de risco ambientais, como exposição a drogas e lesão neural, a deficiência mental é um efeito colateral comum¹⁹. As doenças neurodegenerativas possuem contribuintes genéticos combinados com ambientais como neurotoxinas, alimentação e estilo de vida. Esses fatores interferem na expressão gênica de curto e longo prazo podendo ser manifestado até a velhice¹⁷.

A importância da epigenética no desenvolvimento de doenças cardiovasculares se intensifica pelo crescente número de relatos da influência de fatores de risco para essas doenças como alimentação, tabagismo, poluição e estresse, nas alterações de marcas epigenéticas²³.

Na aterosclerose humana, entre outras modificações, foi descrita a hipometilação do DNA em promotores como dismutase superóxido extracelular e receptor de estrógeno α , em amostras retiradas das lesões de pacientes²⁴.

O envelhecimento é o processo biológico responsável pelo desgaste progressivo de todos os organismos vivos, ocorrendo a perda de proteína nas histonas, maior que em fibroblastos primários humanos, essa síntese reduzida de proteínas, foi uma consequência direta do encurtamento dos telômeros (que impedem a degradação do material genético), a consequência disso é uma instabilidade genômica causada por cromatina mais “relaxada” DNA²⁵.

Nas doenças respiratórias, as vias aéreas são expostas não somente aos poluentes externos como também ao estresse celular gerado pelo processo inflamatório e pela resposta imunológica²⁶, especificamente, observa-se alteração dos níveis de metilação do DNA e redução dos níveis de acetilação de histonas no tecido pulmonar, no sangue periférico e no músculo esquelético²⁷.

Certas mudanças epigenéticas fazem aumentar as chances de se ter câncer. Já que a interrupção dos processos epigenéticos pode levar à alteração da função gênica e à transformação celular maligna. Essas mudanças globais na epigenética são uma marca registrada do câncer, e elas interagem em todos os estágios do desenvolvimento do câncer, trabalhando em conjunto para promover a sua progressão^{20,28}.

A obesidade é resultado de interações entre fatores ambientais e genéticos. E as falhas no imprinting genômico pode levar a causas extremas de obesidade e a suscetibilidade a obesidade²⁹. Também se sabe que a mãe não é a única responsável pela saúde da criança, foi evidenciado que os fatores nutricionais e o índice de massa corporal (IMC) paternos podem programar as gerações posteriores. Isso, devido aos marcos epigenéticos oriundos da espermatogênese que levam essas alterações³⁰.

Com a análise dos resultados, é reforçada a questão da epigenética está diretamente envolvida na qualidade de vida de um indivíduo. Um estudo mais aprofundado sobre o tema melhora o entendimento sobre diversos processos que podem levar ao adoecimento. Sendo deste modo, de total relevância um maior aprofundamento nos mecanismos epigenéticos citados nos determinados artigos analisados.

CONCLUSÃO

Diante dos achados fica evidente que a epigenética está envolvida diretamente no processo saúde doença, por estar ligada à diversos processos patológicos e epigenéticos como a metilação do DNA e a metilação das histonas, que são mecanismos complexos que podem alterar o gene e desenvolver patologias, como foi demonstrado no decorrer do trabalho.

Evidenciou-se que tanto o processo de envelhecer como a saúde emocional também estão envolvidos no tema, observando-se que para se alcançar uma boa qualidade de vida é necessário ter bons hábitos alimentares e uma rotina de

exercícios, podendo ambos, serem associados a exclusão do uso de substâncias ofensivas como o tabaco.

REFERÊNCIAS

1. NUSSBAUM, Robert; MCINNES, Roderick; WILLARD, Huntington. **Thompson & Thompson: genética médica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Gen Guanabara Koogan, 2016. 400 p.
2. SIQUEIRA, Ionara Rodrigues; ELSNER, Viviane Rostirola. **INTRODUÇÃO À EPIGENÉTICA: conceitos básicos**. In: ELSNER, Viviane Rostirola; SIQUEIRA, Ionara Rodrigues. Epigenética aplicada à saúde e a doença: princípios fundamentais baseados em evidências atuais. Porto Alegre: Universitária Metodista, 2016. p. 01-136.
3. DUTRA, Alain. **A importância da epigenética: o que você come afeta seus genes**. 2018. Disponível em: <https://artigos.alainuro.com/estilo-de-vida/alimentacao-saudavel/a-importancia-da-epigenetica/>. Acesso em: 26 jan. 2022.
4. PAHAN, Kalipada. **A Broad Application of CRISPR Cas9 in Infectious, Inflammatory and Neurodegenerative Diseases**. Journal Of Neuroimmune Pharmacology, [S.L.], v. 14, n. 4, p. 534-536, 28 nov. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11481-019-09889-4>.
5. SOARES, Cassia Baldini, *et al.* **Integrative Review: Concepts And Methods Used In Nursing**. Revista da Escola de Enfermagem da USP [online]. 2014, v. 48, n. 02 [Acessado 26 fevereiro 2022], pp. 335-345. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0080-6234201400002000020>.
6. MATTERA, Maria Sara de Lima Coutinho. **Avaliação do mecanismo epigenético por metilação do dna e da expressão de glut4 em tecido muscular esquelético de ratos adultos, proles de ratas com doença periodontal**. 2019. 85 f. Tese (Doutorado) - Curso de Odontologia, Unesp, São Paulo, 2019. (artigo 6)
7. ŚWIATOWY, Witold Józef. **Physical Activity and DNA Methylation in Humans**. 2021. 16 f. - Curso de Medical Sciences, Poznan University Of Medical Sciences, Poznan, Poland, 2021. (artigo 7)
8. DIMOFSKI, Pauline, *et al.* **“Consequences of Paternal Nutrition on Offspring Health and Disease”**. Nutrients vol. 13,8 2818. France, 17 Aug. 2021, doi:10.3390/nu13082818. (artigo 9)
9. CRIMI, Ettore, *et al.* **“Epigenetic susceptibility to severe respiratory viral infections and its therapeutic implications: a narrative review.”** British

- journal of anaesthesia vol. 125,6 (2020): 1002-1017.
doi:10.1016/j.bja.2020.06.060. (artigo 10)
10. LING, Charlotte, and Tina Rönn. "**Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes.**" Cell metabolism vol. 29,5 (2019): 1028-1044.
doi:10.1016/j.cmet.2019.03.009. (artigo 3)
 11. KONIGSBERG, Iain R., *et al.* "**Epigenetics and sarcoidosis.**" European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society vol. 30,160 210076. 23 Jun. 2021, doi:10.1183/16000617.0076-2021. (artigo 2)
 12. HORNSCHUH, M., *et al.* "**The role of epigenetic modifications for the pathogenesis of Crohn's disease.**" Clinical epigenetics vol. 13,1 108. 12 May. 2021, doi:10.1186/s13148-021-01089-3. (artigo 1)
 13. RAMOS-LOPEZ, Omar, *et al.* "**Epigenetic signatures underlying inflammation: an interplay of nutrition, physical activity, metabolic diseases, and environmental factors for personalized nutrition.**" Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.] vol. 70,1 (2021): 29-49. doi:10.1007/s00011-020-01425-y. (artigo 4)
 14. GAO, Jinhang, *et al.* **Circular RNA as An Epigenetic Regulator in Chronic Liver Diseases.** 2021. 15 f. - Curso de Gastroenterology, Sichuan University, Chengdu, China, 2021. (artigo 8)
 15. MERVIS, Joshua S, and Jean S McGee. "**DNA methylation and inflammatory skin diseases.**" Archives of dermatological research vol. 312,7 (2020): 461-466. doi:10.1007/s00403-019-02005-9. (artigo 5)
 16. BOLLATI, V, and A Baccarelli. "**Environmental epigenetics.**" Heredity vol. 105,1 (2010): 105-12. doi:10.1038/hdy.2010.2
 17. CANTELMO, Rebeca Araujo. **Efeito de inibidores da metilação de DNA sobre a neurotoxicidade induzida por iodeto de 1-metil-4. fenilpiridínio (MPP+) em modelo de células neuronais.** 2017. 34 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Ciências Farmacêuticas, Usp, Ribeirão Preto, 2017.
 18. KARAMANLIDIS, Georgios, *et al.* **Mitochondrial Complex I Deficiency Increases Protein Acetylation and Accelerates Heart Failure.** Sciencedirect, Seattle, USA., v. 18, n. 2, p. 239-250, 06 ago. 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S155041311300291X>. Acesso em: 06 maio 2022. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.07.002>
 19. MOORE, L., Le, T. & Fan, G. **DNA Methylation and Its Basic Function.** Neuropsychopharmacol 38, 23–38 (2013). <https://doi.org/10.1038/npp.2012.112>.
 20. SHARMA, S.; KELLY, T. K.; JONES, P. A. **Epigenetics in Cancer.** Carcinogenesis, Oxford, v. 31, n. 1, p. 27-36, 2010.

21. EGGER, G. *et al.* **Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy.** Nature, London, v. 429, n. 6990, p. 457-463, 2004.
22. KOUZARIDES, T. **Chromatin modifications and their function.** Cell, Cambridge, v. 128, p. 693-705, 2007.
23. ORDOVÁS, J. M.; SMITH, C. E. **Epigenetics and cardiovascular disease.** Nature Reviews Cardiology, London, v. 7, n. 9, p. 510-519, 2010.
24. TURUNEN, M. P.; AAVIK, E.; YLÄ-HERTTUALA, S. **Epigenetics and atherosclerosis.** Biochimica et Biophysica Acta, Amsterdam, v. 1790, n. 9, p. 886-891, 2009.
25. PAL, S.; TYLER, J. K. **Epigenetics and aging.** Science Advances, v. 2, n. 7, p. e1600584, 1 jul. 2016.
26. BERGOUGNOUX A, Claustres M, De Sario A (2015) **Nasal epithelial cells: a tool to study DNA methylation in airway diseases.** Epigenomics 7(1):119-26.
27. QIU W. *et al.* (2012) **Variable DNA methylation is associated with chronic obstructive pulmonary disease and lung function.** American journal of respiratory and critical care medicine 185(4).
28. JONES PA, *et al.* **A epigenética do câncer atinge a maioria.** Nat. Genet. 1999; 21 :163-167.
29. HERRERA, Blanca M. *et al.* **“Genetics and epigenetics of obesity”.** Maturitas vol. 69,1 (2011): 41-9. doi:10.1016/j.maturitas.2011.02.018.
30. ORNELLAS F. *et al.* **Obese fathers lead to an altered metabolism and obesity in their children in adulthood: review of experimental and human studies.** J Pediatr (Rio J). 2017;93:551-9.