

## ESTRESSE MATERNO COMO INDUTOR DE MODIFICAÇÕES EPIGENÉTICAS NA PROLE

### MATERNAL STRESS AS AN INDUCER OF EPIGENETIC CHANGES IN OFFSPRING

Emanuelle Christine de Oliveira Rocha<sup>1</sup>, Beatriz Farias de Souza<sup>1</sup>, Beatriz de Lima Chaves<sup>1</sup>, Adem Nagibe dos Santos Geber Filho<sup>2</sup>

1. Biomedicina. Centro Universitário Uninorte, AC, Brasil.
2. Docente. Biomedicina. Centro Universitário Uninorte, AC, Brasil.

\***Autor correspondente:** zirtaebfarias@gmail.com

#### RESUMO

**Objetivo:** Demonstrar a relação entre o estresse gestacional para indução de alterações epigenéticas na prole.

**Método:** Foi realizada uma revisão de literatura de caráter descritivo baseada em dados de trabalhos acadêmicos e artigos disponibilizados nos bancos de dados eletrônicos Scientific Electronic Library Online (SciELO), Science Direct-Elsevier e Google Scholar. O período considerado para o estudo abrangeu os anos de 2013 a 2024. Os artigos foram definidos de acordo com a acessibilidade, tendo sido excluídas as revisões que não discorreram sobre epigenética, histonas, mecanismos epigenéticos, metilação do DNA e microRNAs.

**Resultados:** A presente revisão bibliográfica confirmou a existência de alterações epigenéticas que se manifestam na prole em decorrência do estresse gestacional.

**Conclusão:** Alterações na expressão gênica da prole induzidas pelo estresse gestacional puderam ser correlacionadas com problemas neurocomportamentais, síndromes metabólicas, obesidade, resistência à insulina, alergias, asma, maior risco de parto prematuro e baixo peso ao nascer.

**Palavras-chave:** Epigenética. Histonas. Mecanismos epigenéticos. Metilação do DNA. MicroRNAs.

#### ABSTRACT

**Objective:** To demonstrate the relationship between gestational stress for the induction of epigenetic changes in offspring.

**Method:** A literature review of a descriptive nature was carried out based on data from academic works and articles available in the Scientific Electronic Library Online (SciELO), Science Direct-Elsevier and Google Scholar electronic databases. The period considered for the study covered the years 2013 to 2024. The articles were defined according to accessibility, with exclusion of reviews that did not discuss epigenetics, histones, epigenetic mechanisms, DNA methylation and microRNAs.

**Results:** The presente literature review confirmed the existence of epigenetic changes that manifest in offspring as a result of gestational stress.

**Conclusion:** Changes in offspring gene expression induced by gestational stress could be correlated with neurobehavioral problems, metabolic syndromes, obesity, insulin resistance, allergies, asthma, increased risk of premature birth and low birth weight.

**Keywords:** DNA methylation; epigenetic; epigenetic mechanisms; histone; microRNAs.

## INTRODUÇÃO

O material genético é suscetível a passar por modificações e mutações, sendo essas mudanças possíveis uma vez que a replicação do DNA não é perfeita, mas vulnerável a ocorrência de erros bioquímicos<sup>1</sup>. A área da epigenética tem sido cada vez mais estudada, considerando-se que as alterações reversíveis no ambiente da cromatina são determinantes para função gênica<sup>2</sup>.

Em 1940, o biólogo geneticista Conrad Waddington definiu a epigenética como a interação entre os genes e o ambiente que permite o surgimento dos fenótipos<sup>3</sup>. Atualmente, a epigenética diz respeito aos fatores que podem alterar a função de um gene sem modificar o seu genótipo, sendo as alterações passadas das células-mães para células-filhas através da divisão celular do tipo mitótica<sup>4, 5</sup>.

Estados epigenéticos complexos podem ser determinados, mantidos e repassados por três mecanismos principais: através da ação dos microRNAs; por meio de diversas modificações de proteínas histonas que modificam o empacotamento da cromatina ou também a troca de variantes de histonas especializadas que marcam a cromatina ligada a sequências ou áreas específicas no genoma; e

sobretudo por meio da metilação do DNA<sup>6</sup>.

Os microRNAs (miRNA) são pequenas moléculas de RNA que participam da regulação da expressão dos genes através da interferência de RNA. O miRNA ao estar em ligação com uma molécula de mRNA, inibe a sua tradução ou degradação, consequentemente diminuindo os níveis de expressão do gene em específico<sup>7</sup>. Essas moléculas são cruciais para a regulação da expressão gênica após transcrição, especialmente quando envolvidas em processos de desenvolvimento, diferenciação, proliferação celular, apoptose e oncogênese<sup>8</sup>.

O empacotamento do DNA no núcleo celular é um processo importante para a sua organização e integridade, influenciando a expressão gênica, sendo fundamental para isso, as proteínas denominadas histonas. Inúmeras modificações de histonas alteram o empacotamento da cromatina ou o acesso a ela, e também interferem na expressão de genes contidos na região modificada<sup>9, 10</sup>.

A metilação do DNA envolve a modificação de bases de citosina por metilação do carbono na quinta posição no anel de pirimidina, ou seja, por meio da adição covalente de um grupo metil antes de uma guanina, formando o sítio

CpG (citosina-fosfato de ligação guanina). Os genes que são transcritos ativamente estão desmetilados ou com baixo nível de metilação<sup>11</sup>.

Diante do exposto, a presente revisão bibliográfica teve como propósito demonstrar a associação entre o estresse vivenciado durante a gestação com a indução de alterações epigenéticas na prole, de modo a compreender o que são alterações epigenéticas, explicar o processo metilacional do DNA e, por fim, demonstrar os possíveis efeitos epigenéticos fenotípicos nos descendentes.

## MATERIAIS E MÉTODO

O trabalho corresponde a uma revisão de literatura de caráter descritivo, baseado em dados oriundos de trabalhos acadêmicos e artigos disponibilizados em bancos de dados eletrônicos Scientific Electronic Library Online (SciELO), Science Direct-Elsevier e Google Scholar, através do qual a pesquisa foi desenvolvida por meio das seguintes palavras chaves: epigenética; histonas; mecanismos epigenéticos; metilação do DNA; microRNAs.

Foram inclusos artigos de língua portuguesa, inglesa e espanhola que discorressem sobre epigenética, metilação do DNA, estresse materno

gestacional e efeitos na prole, considerando o espaço temporal de 2013 a 2024. Os artigos foram definidos de acordo com a acessibilidade, tendo sido excluídas as revisões que não discorreram sobre alterações epigenéticas, estresse materno gestacional, mecanismos epigenéticos e metilação.

## CONTEXTUALIZANDO A EPIGENÉTICA

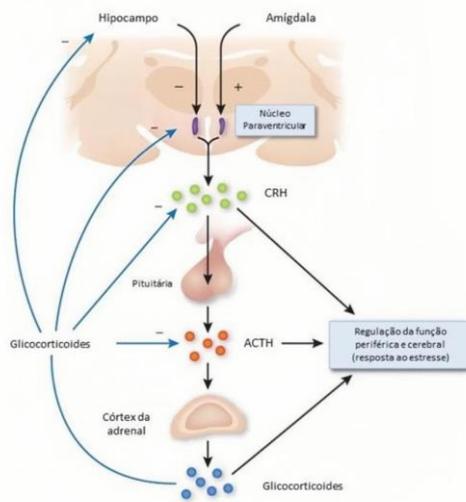
Os períodos entre o pré-natal e a primeira infância são determinantes para um saudável desenvolvimento ou para a ocorrência de doenças ao longo da vida de um indivíduo. Apesar das informações genéticas presentes no DNA serem muito complexas, não justificam a diversidade de funções e disfunções que um organismo pode apresentar. Tornou-se imprescindível compreender fatores para além do material genético, isto é, o contexto ambiental no qual o indivíduo está inserido<sup>4</sup>.

A epigenética surgiu como um dos mecanismos moleculares que correlaciona a interação entre o ambiente e os genes, elucidando como o contexto ambiental pode desencadear características fenotípicas<sup>12</sup>. As modificações reversíveis que podem ser repassadas para as futuras gerações no genoma funcional e que não modificam a sequência de nucleotídeos do DNA

caracterizam a epigenética<sup>13</sup>.

Um exemplo da ação epigenética na determinação dos fenótipos é por meio da resposta ao estresse através do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (eixo HPA). Quando um evento emocional é muito intenso, este pode se tornar uma situação estressante com a ativação do eixo HPA, inundando a corrente

sanguínea com o hormônio cortisol. O processo alostático é a base do mecanismo de adaptação a eventos traumáticos, porém se a situação continuar originando impactos, um circuito alostático é gerado e produz uma carga residual, ocasionando disfunções no organismo<sup>12</sup> (Figura 1).



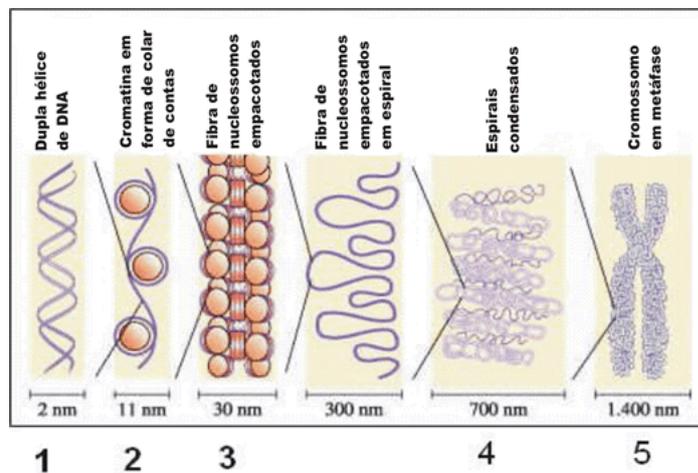
**Figura 1:** Diagrama esquemático do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA)<sup>14</sup>.

É no decorrer do período gestacional e da vida perinatal que fatores ambientais e o ambiente materno controverso, desempenham maior influência para que o embrião passe por alterações epigenéticas duradouras. O ambiente, o modo de vida e as tendências comportamentais da mãe, podem modificar a suscetibilidade de que a sua prole expresse ou não alguns dos genes que possuem<sup>15</sup>.

## ALTERAÇÕES EM HISTONAS

Alterações em histonas, desempenham um papel importante na maioria dos processos biológicos envolvidos na manipulação e expressão do DNA, uma vez que as histonas são as proteínas que empacotam o DNA dentro do núcleo. A ligação entre as histonas e o DNA tende a ser mais frouxa nas regiões em que os genes estão em síntese proteica e, ser mais forte onde os genes estão inativos. O grau da ligação entre uma histona e o DNA é variável em virtude dos processos

epigenéticos, como a metilação de expressão gênica<sup>16</sup> (Figura 2).  
 histonas, que geralmente bloqueia a



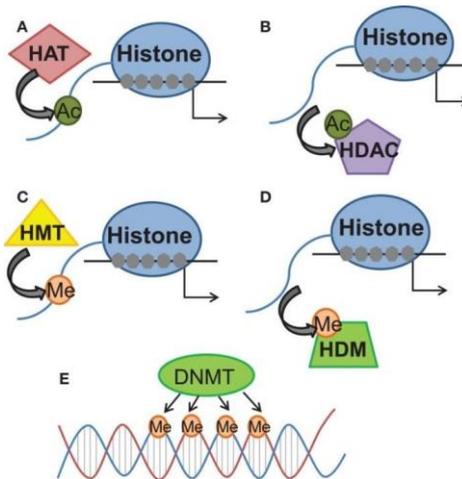
**Figura 2:** Diferentes níveis de condensação do DNA.

(1) Cadeia simples de DNA. (2) Filamento de cromatina (DNA com histonas). (3) Cromatina condensada em intérfase com centrômeros. (4) Cromatina condensada em prófase. (5) Cromossomo em metáfase<sup>16</sup>.

As modificações ocorridas em histonas são definidas por um conjunto de enzimas. Para a metilação, os níveis de metilação de histonas dependem do equilíbrio entre histonas metiltransferases (HMTs) e histonas desmetilases (HDMTs), enquanto os níveis de acetilação ocorrem pelo balanço entre histonas desacetilases (HDACs) e histonas acetiltransferases (HATs). Proteínas histonas que foram metiladas

são transmitidas de uma célula para as suas descendentes<sup>17</sup>.

A acetilação de histonas também está associada a atividade transcricional, a qual é importante para a manutenção da estrutura e função da cromatina. As histonas metiltransferases e desmetilases regulam a metilação de resíduos de lisina durante a modificação de histonas. Desse modo, a acetilação de histonas catalisada pela HAT através da adição de um grupo acetil para resíduos de histona lisina, como H3K9, 14 e 27, acaba por ativar a transcrição. Entretanto, a remoção desse grupo pela HDAC inibe a transcrição<sup>18</sup> (Figura 3).



**Figura 3:** Diagrama esquemático dos processos de histonas e metilação do DNA da regulação epigenética da expressão gênica.

(A) As histonas acetiltransferases (HAT) adicionam grupos acetil às histonas. (B) As histonas desacetilases (HDAC) removem esses grupos acetil. (C) As histonas metiltransferases (HMT) adicionam grupos metil às histonas. (D) As histonas demetilases (HDM) removem esses grupos metil. (E) DNA metiltransferases (DNMT) adicionam grupos metil ao DNA, às vezes associados aosilenciamento do DNA<sup>19</sup>.

### MICRO RNAS

Os microRNAs (miRNAs) são pequenas moléculas de ácido ribonucleico (RNA) que não codificam proteínas, e que nos últimos anos ganharam destaque por ter papel de regulador da expressão gênica. O miRNA ao estar ligado a uma molécula de mRNA, inibe o seu processo de tradução, conseqüentemente diminui os

níveis de expressão do gene em específico<sup>20</sup>.

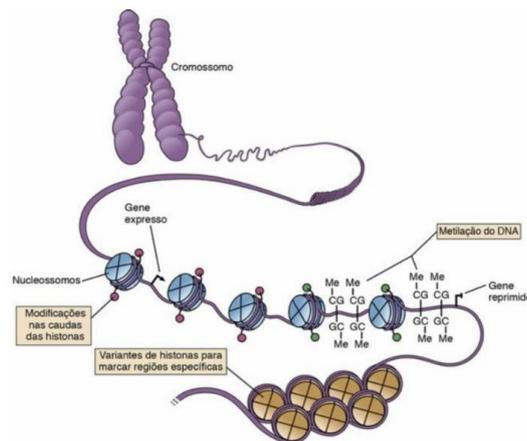
Os RNAm que foram silenciados pelos miRNAs se agrupam em divisões no citoplasma, denominadas como corpos de processamento, que são ricas em enzimas capazes de promover a degradação do RNAm. O compartimento do RNAm nos corpos de processamento acaba por estabelecer um mecanismo para controle do processo de tradução. Logo, essas moléculas de miRNAs são importantes para a regulação da expressão gênica através da regulação global e associando as funções, sendo capazes de alterar a progressão de diferentes patologias<sup>21</sup>.

### METILAÇÃO DO DNA

Os genes que sofrem regulação epigenética, podem ser identificados

através de marcações características que se manifestam como apêndices químicos específicos, sendo o tipo mais comum desses apêndices o grupo metil. A metilação do DNA foi o primeiro mecanismo epigenético a ser proposto, sendo associada a vários processos

celulares importantes como a repressão transcricional, impressão genômica e organização da cromatina. As regiões da molécula de DNA nas quais não existem genes ativos (heterocromatina) são compactadas e metiladas<sup>13</sup> (Figura 4).



**Figura 4:** Representação esquemática da cromatina e os três principais mecanismos epigenéticos.

A metilação de DNA em dinucleotídeos CpG, ligada à repressão gênica; diversas modificações (destacadas por cores diferentes) nas caudas das histonas, associadas com a expressão e a repressão gênica; e diversas variantes de histonas que marcam as regiões específicas do genoma, relacionadas a funções específicas fundamentais para a estabilidade do cromossomo ou integridade do genoma<sup>22</sup>.

Durante a transcrição, existem certas proteínas que são responsáveis por inibir ou promover a transcrição do DNA, os

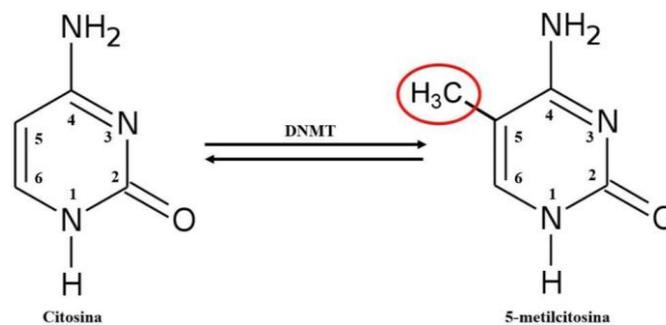
chamados fatores de transcrição (TF). Os TFs, ligam-se a pontos de partida específicos da transcrição de sequências no DNA para possibilitar a ligação da RNA polimerase e permitir a síntese do RNA. Cada TF pode ter de uma a várias dezenas desses sítios de DNA específicos. No local de ligação, o TF forma um complexo DNA-proteína estável que pode ativar ou reprimir a transcrição de genes próximos, dependendo do mecanismo de controle<sup>23</sup>.

A metilação da molécula de DNA é um dos mecanismos que exerce grande

influência para que a transcrição de alguns genes seja inibido. O processo metilacional induz o recrutamento de proteínas que resultam na compactação da cromatina, de modo a impedir que a enzima RNA-polimerase se ligue à molécula. Sendo essa enzima a responsável pela transcrição, com esse bloqueio não é possível que ocorra a expressão gênica<sup>24</sup>.

A metilação 5-mC ocorre através da

adição de um grupo metil (CH<sub>3</sub>) no carbono de número 5 da base nitrogenada citosina, que é modificada covalentemente e passa a ser denominada 5-metil-citosina. A adição do radical metil é mediada pelas enzimas DNA-metil-transferases (DNMTs), podendo elas serem de 3 tipos: DNMT3A e DNMT3B encarregadas por realizar novas metilações e DNMT1 que promove a manutenção da metilação<sup>25</sup> (Figura 5).

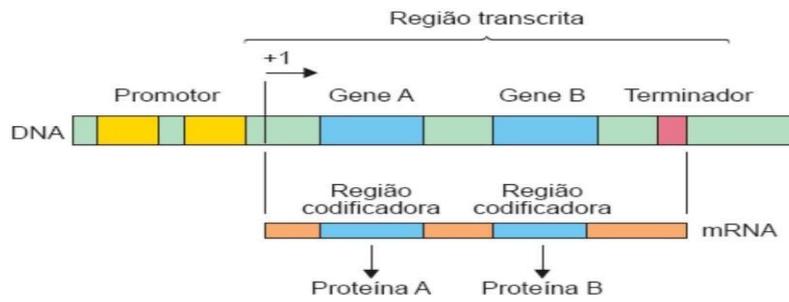


**Figura 5:** Representação esquemática da reação de metilação da citosina no DNA.

Transferência do grupo metil ocorrida no carbono cinco da molécula. A reação é catalisada por enzimas da família das DNMT (DNA metiltransferases)<sup>26</sup>.

O grupo metil permanece ligado ao DNA após este ser copiado durante a divisão celular. Além de permanecer presente durante toda a vida da célula, o DNA metilado é transmitido a todas as

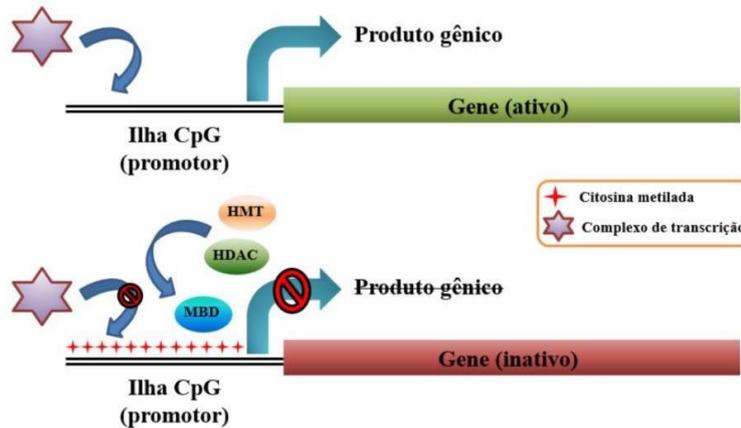
células descendentes daquela em que se originou a alteração epigenética. Consequentemente, a tendência é que os genes epigeneticamente desativados por meio da metilação continuem inativos naquela linhagem celular<sup>24</sup>. Além disso, a metilação de ilhas CpG pode impedir diretamente a interação entre os promotores gênicos e os complexos transcripcionais<sup>26</sup> (Figuras 6 e 7).



**Figura 6:** Regiões de uma unidade de transcrição normal sem metilação.

A região promotora é a grande responsável por sinalizar a partir de qual nucleotídeo irá iniciar a transcrição, qual

fito do DNA será designada molde e em que direção a RNA polimerase irá se deslocar<sup>27</sup>.

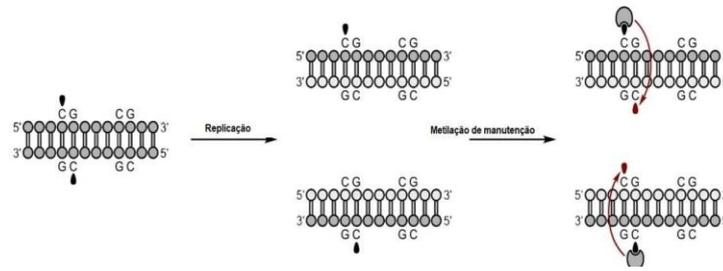


**Figura 7:** Representação esquemática do efeito da metilação em um promotor gênico<sup>26</sup>.

Promotores que apresentam metilação de ilhas CpG se apresentam transcricionalmente silenciados: a inativação do gene ocorre através do reconhecimento dessa marca de metilação por proteínas do tipo MBD que recrutam enzimas que promovem a remodelação de cromatina, como HDAC e HMT, de modo a tornar o locus inativo<sup>26</sup>.

A manutenção da metilação realizada

pela enzima DNMT1 é de grande importância, uma vez que a desmetilação do DNA ocorre passivamente no decorrer das diversas etapas da replicação. Também, a desmetilação pode ser resultado da atividade enzimática. Logo, caso não exista atividade por parte da DNMT1, conseqüentemente a citosina será desmetilada e o gene não estará mais silenciado<sup>25</sup>, representada abaixo na figura 8.



**Figura 8:** Esquema de metilação de manutenção de DNA por uma metiltransferase de manutenção das células molde para células-filhas<sup>27</sup>.

### ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS DECORRENTES DO ESTRESSE GESTACIONAL

O estresse tóxico é uma resposta contínua ao estresse que pode ocorrer quando um indivíduo vivencia adversidades intensas, frequentes e/ou prolongadas, de modo que possa ocasionar alterações nos sistemas de resposta do corpo humano. As primeiras experiências do ciclo da vida podem definir como os genes são ativados e desativados e até mesmo se alguns serão expressos ou não<sup>28</sup>.

Experiências fetais negativas podem resultar em alterações físicas e químicas no cérebro, podendo durar a vida toda. Experiências prejudiciais se tornam parte da arquitetura do cérebro em desenvolvimento através do epigenoma. As “memórias biológicas” interligadas a essas alterações epigenéticas podem afetar diversos sistemas de órgãos e aumentar o risco de uma saúde física e mental ruim, além de comprometer

futuramente o comportamento e a capacidade de aprendizado<sup>28</sup>.

O *crosstalk* feto-maternal realizado para que o feto sobreviva ao longo dos estágios gestacionais é regulado por diversas vias celulares, como os mecanismos epigenéticos que respondem a fatores ambientais internos e externos<sup>29</sup>. Dessa forma, qualquer perturbação, como o estresse, que ocorra durante o período intrauterino é determinante para predispor os indivíduos a uma vida adulta acompanhadas<sup>30</sup>.

A desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) é um mecanismo primário no qual o estresse exerce influência para a saúde materno-fetal e para o desenvolvimento subsequente da prole. Durante a gestação, o eixo HPA sofre mudanças substanciais, sobretudo por causa do desenvolvimento da placenta que expressa um gene para a produção do hormônio liberador de corticotropina (CRH), resultando em

alterações na regulação do eixo HPA, ou seja, de um loop de *feedback* negativo para positivo específico do tecido<sup>31</sup>.

## POSSÍVEIS EFEITOS EPIGENÉTICOS FENOTÍPICOS NOS DESCENDENTES

Um nível de estresse materno mais elevado durante a gravidez e antes da concepção, aumenta o risco de parto prematuro, maior risco para redução do comprimento dos telômeros, baixo peso ao nascer e problemas de saúde mental e física da prole. Também, as alterações do eixo HPA que ocorrem durante a gravidez, como elevação dos níveis do hormônio do estresse, cortisol, facilitam modificações no desenvolvimento fetal<sup>32</sup>.

Os efeitos na prole podem estar associados a outros fatores, como o tipo de estresse, o tempo de gestação em que o estresse é vivenciado e o sexo do feto. Por exemplo, descobriu-se que o risco de esquizofrenia está sobretudo interligado ao estresse severo no primeiro trimestre<sup>33</sup>. Evidencia-se, que o período fetal é crítico para o desenvolvimento do cérebro humano, e a forma como ele se desenvolve pode ser influenciada pelo ambiente<sup>34</sup>.

O cérebro fetal passa por uma constante construção durante a gestação, de forma que o seu desenvolvimento pode ser afetado pelos sinais biológicos que recebe da mãe,

como os decorrentes das alterações causadas por seu humor ou estresse. O período gestacional em que o estresse é vivenciado e o estágio de desenvolvimento do cérebro fetal podem gerar consequências negativas<sup>35, 36</sup>.

Existem suposições de que a desregulação do eixo HPA auxilia como mecanismo primário, através do qual sofre influência do estresse durante a vida e saúde materno-fetal, pré-natal e no desenvolvimento da prole. Existem investigações que citam o estresse materno e os níveis de cortisol durante a gestação e que devem ser revisadas de maneira mais ampla, uma vez que a ativação do eixo HPA estimula as respostas fisiológicas, psicológicas e comportamentais<sup>31</sup>.

Diversos tipos de estresse podem ocorrer simultaneamente, a exemplo dos sintomas da ansiedade e da depressão. Em alguns parâmetros comportamentais ou cognitivos de estudos desenvolvidos nos quais ambos foram mensurados juntos, os sintomas de ansiedade foram associados com resultados mais controversos do que os sintomas de depressão. Um desses estudos demonstrou que bebês de mães deprimidas e ansiosas têm maior vulnerabilidade cognitiva e problemas emocionais ao longo da vida<sup>37</sup>.

A influência das características

psicossociais da gestante durante o período gestacional, como estresse pode ser correlacionado para que a criança tenha um peso baixo ao nascer, temperamento controverso e problemas de saúde, bem como a um maior risco de parto prematuro. Além disso, ao chegar na fase de adolescência e idade adulta, podem apresentar uma maior vulnerabilidade para o estresse em testes neurofisiológicos e exames comportamentais<sup>38</sup>.

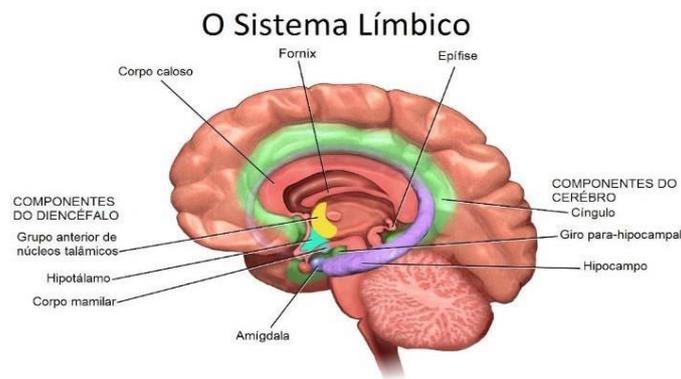
O sofrimento materno crônico tende a comprometer a regulação da atividade hormonal durante a gravidez e elevando o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) circulante livre, de origem placentária, antes que ocorra o aumento normal a termo<sup>14</sup>. A exposição ao estresse durante a gravidez e o período pós-natal leva a vários resultados prejudiciais duradouros na prole, incluindo problemas comportamentais, cognitivos e motores, atraso no desenvolvimento neurológico e distúrbios psiquiátricos<sup>39</sup>.

A grande maioria dos estudos em seres humanos foram feitos por ressonância magnética estrutural (MRI) para a pesquisa dos efeitos do estresse pré-natal no cérebro da criança, já que a MRI prove informações a respeito da anatomia macroscópica do cérebro e investiga como o estresse pré-natal pode

afetar suas características, incluindo densidade da massa cinza local, espessura cortical, forma e tamanho das estruturas anatômicas<sup>40</sup>.

Outros estudos fizeram o uso da eletroencefalografia (EEG) objetivando identificar assimetrias entre os 2 hemisférios cerebrais (as quais sugerem distúrbio estrutural) e excessiva atividade lenta, a qual pode ocorrer em nível de consciência diminuído, encefalopatia e demência. A depressão materna durante a gestação pôde ser relacionada com EEG assimétrico na área frontal direita de recém-nascidos, o qual é sugerido ser um indicador de risco para o desenvolvimento de afetividade negativa e inibição comportamental<sup>41</sup>.

Foi descoberto que ao controlar os fatores pós-natais, o estresse pré-natal foi associado a maiores volumes da amígdala em meninas, mas não em meninos. A amígdala é uma estrutura cerebral envolvida na regulação emocional, e seu tamanho acentuado está associado a distúrbios comportamentais. No estudo, o estresse subjetivo de ser exposto a uma tempestade de gelo no Canadá, no final da gravidez, foi associado a uma amígdala de maior volume, explicando as maiores taxas de comportamento de externalização agressivo aos 11 anos<sup>42</sup>



**Figura 9:** Amígdala e demais estruturas do sistema límbico<sup>42</sup>.

A esquizofrenia é ocasionada por uma interação da combinação de fatores genéticos e ambientais. Os principais marcadores de processos inflamatórios ficam dentro do cérebro, como a microglia, de modo que a sua ativação microglial e função desordenada podem contribuir na causa da esquizofrenia. A avaliação de evidências pré-clínicas que se liga ao estresse pré-natal e estresse-esquizofrenia é considerado um mediador da micróglia. Embora sejam reduzidos os efeitos do sexo e tempo de gestação<sup>43, 44</sup>.

Fatores sensíveis e o estresse materno durante a gestação podem resultar em alergias infantis com diferentes manifestações de acordo com cada início e tipo da doença. O estresse no final da gestação pode causar alergias no primeiro momento de vida da criança. Efeitos adversos do estresse durante a

metade da gravidez são mais propensos a progredir e resultarem em eczema e asma até os 14 anos. Já crianças que são alérgicas a algum tipo de alimento, demonstraram terem sido expostas ao estresse ainda durante o período intrauterino quando comparadas aos irmãos<sup>45</sup>.

Tanto a exposição ao estresse durante a gravidez quanto a atividade reduzida da enzima 11 beta-hidroxicortisteroide desidrogenase placentária tipo 2, que catalisa a rápida conversão do cortisol materno em cortisona inerte, resulta em uma maior exposição do feto a glicocorticóides, refletindo em baixo peso ao nascer e no subsequente desenvolvimento de síndrome metabólica e outras doenças como hipertensão, resistência à insulina, hiperlipidemia e depressão<sup>46</sup>.

A exposição ao estresse gestacional tem impacto durador e abranente no

desenvolvimento cerebral da prole, incluindo alterações do crescimento volumétrico regional do cérebro, metabolismo, microestrutura e conectividade funcional. Também, o desenvolvimento neurológico deficiente a longo prazo da prole abrangem uma gama de problemas cognitivos, de linguagem, socioemocionais, de aprendizagem, memória e comportamentais, além de disfunções neuropsiquiátricas<sup>47</sup>.

## CONCLUSÃO

Através de mecanismos epigenéticos, o estresse vivenciado pela gestante durante a gravidez pode impactar a saúde de sua prole. O tempo de exposição, o tipo de estresse e momento específico no qual ocorreu a exposição, são cruciais para a ocorrência ou não das alterações epigenéticas. Mudanças na expressão gênica da prole induzidas pelo estresse gestacional puderam ser correlacionadas com maior risco de disfunções neurocomportamentais, esquizofrenia, síndromes metabólicas, obesidade, resistência à insulina, alergias, asma, parto prematuro e baixo peso ao nascer, além de problemas de desenvolvimento, por exemplo.

Estudos direcionados para a área da epigenética recebem cada vez mais notoriedade no universo científico bem

como no acadêmico, de forma a melhorar a compreensão do ser humano a respeito dos mecanismos responsáveis pela regulação da expressão dos genes relacionados ao nosso estilo de vida, consequentemente, possibilitando intermediar e evitar resultados adversos, promovendo qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

1. KIM, M.; MAHMOOD, M.; REZNIK, E.; GAMMAGE, P. A. O DNA mitocondrial é uma importante fonte de mutações condutoras no câncer. **Tendências em Câncer**, [s. l.], v. 8, ed.12, p. 1046-1059, 2022.
2. SANTOS, D.S; ROCHA, M.A; MELO, M.L.S. Estudos epigenéticos em insetos e a perspectiva do ácido valpróico. **Revista Brasileira de Biologia**, v. 84, 2024.
3. WADDINGTON, C. H. **Organisers and Genes**. 1. ed. Cambridge: CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS, 1940. 160 p.
4. ZUCCHI, F. **Inato ou Adquirido: Como Fatores Epigenéticos Influenciam o Desenvolvimento Infantil**. 2015. Disponível em: <https://www2.senado.leg.br/bdsf/bitstream/handle/id/536046/neurociencias.pdf>. Acesso em: 3 mar. 2023.
5. CAETANO, J. P. J. *et al.* **Medicina Reprodutiva SBRH**. 1. ed. São Paulo: SEGMENTO FARMA: SBRH, 2018. 631 p.
6. RABAAN, A. A. *et al.* Mecanismos psicogenéticos, genéticos e

- epigenéticos em *Candida auris*: papel na resistência a drogas. **Journal of Infection and Public Health**, [s. l.], v. 16, ed. 2, p. 257-263, 2023.
7. SCHAEFER, G.; THOMPSON JR., N. J. N. **Genética Médica: Uma Abordagem Integrada**. 1. ed. Porto Alegre: AMGH EDITORA, 2015. 384 p.
  8. CUNHA, M. L. **Hereditariedade Epigenética Transgeracional**. 2019. Disponível em: <file:///C:/Users/SONY/Downloads/Artigo%20Hereditariedade%20Epigen%C3%A9tica%20Transgeracional.pdf>. Acesso em: 3 mar. 2023.
  9. COPPEDÈ, F.; MIGLIORE, L. DNA damage in neurodegenerative diseases. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, n. 14, 2014.
  10. LEITE, M. L.; COSTA, F. F. Epigenômica, Epigenética e Câncer. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 8, n. 4, p. 23-25, 2017.
  11. SAMPAIO, L. R. *et al.* A metilação e desmetilação do tecido influencia a síntese de dna polimerases com atividade translesão (tls), contribuindo para a gênese de anormalidades cromossômicas na síndrome mielodisplásica. **Revista encontros universitários da UFC**, v. 6, n. 2, 2021.
  12. CIBERIO, M. R.; BERARDINO, B. G. Interdisciplinaria. **Contexto, ser humano y epigenética**, Buenos Aires, v. 40, n. 1, p. 81-97, 2023.
  13. GOMES, K. M. S. *et al.* Induced pluripotent stem cells reprogramming: Epigenetics and applications in the regenerative medicine. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 63, p. 180-189, 2017.
  14. MOLLY, M. *et al.* Mothers' prenatal distress accelerates adrenal pubertal development in daughters. **Psychoneuroendocrinology**, 2024.
  15. PRIVIERO, F. Epigenetic Modifications and Fetal Programming: Molecular Mechanisms to Control Hypertension Inheritance. **Biochemical Pharmacology**, v. 208, 2023.
  16. SUN, Y. *et al.* Epigenetic regulation of mesenchymal stem cell aging through histone modifications. **Genes & Diseases**, China, v. 10, ed. 1, p. 1-14, 2022.
  17. CROMATINA. **Só Biologia**, 2008. Disponível em: <https://www.sobiologia.com.br/conteudos/Citologia2/nucleo2.php>. Acesso em: 23 set. 2023.
  18. KIM, J. Y.; LEE, H. J.; JEONG, M. J. Epigenetic regulation for delaying tomato fruit ripening through histone modification by specific sound wave treatment. **Postharvest Biology and Technology**, Republic of Korea, v. 197, p. 1-12, 2023.
  19. MADDOX, S. A.; SCHAFE, G. E.; RESSLER, K. Exploring Epigenetic Regulation of Fear Memory and Biomarkers Associated with Post-Traumatic Stress Disorder. **Frontiers in Psychiatry**, USA, v. 4, p. 1-15, 2013.
  20. JORGE, A. L. *et al.* MicroRNAs:

- entendendo seu papel como reguladores da expressão gênica e seu envolvimento no câncer. **Einstein**, São Paulo, v. 19, p. 1-7, 2021.
21. FREITAS, R. M. *et al.* Evaluation of miRNAs regulation of BDNF and IGF1 genes in T2DM insulin resistance in experimental models: bioinformatics-based approach. **Brazilian Journal of Biology**, v. 84, 2024.
22. NUSSBAM, R.L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Thompson & Thompson Genética Médica**. 8ª ed. Rio de Janeiro: ELSEVIER, 2016. 875 p.
23. SERENO, L.O.R.A.; ACEBAL, J.L. Target Search for Transcription Factors on DNA Chains. **TEMA**, São Carlos, v. 20, p. 295-304, 2019.
24. SAKAKIBARA, T. R. **Metilação do DNA como mecanismo epigenético da modulação de genes e proteínas diferencialmente expressas na próstata ventral de ratos submetidos à restrição proteica materna e em pacientes com câncer de próstata: abordagem translacional *in silico***. 2022. Disponível em: [https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/239420/sakakibara\\_rt\\_tcc\\_bot.pdf?sequence=4](https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/239420/sakakibara_rt_tcc_bot.pdf?sequence=4). Acesso em: 28 mar. 2023.
25. LIU, J. *et al.* Analysis of sunflower DNA methylation in response to salt and alkali stresses based on methylation-sensitive amplified polymorphisms. **Current Plant Biology**, China, v. 34, p. 1-8, 2023.
26. MATOS, R. W. M. Epigenética Forense. **Acta de Ciências e Saúde**, Brasília, v. 2, n. 5, p. 199-220, 2016.
27. BARROSO, E. P.; SOUZA, H. L. P.; FILHO, A. N. S. G. Processo metilacional do dna relacionado ao câncer de mama. **DêCiência em Foco**, Brasil, v. 4, ed. 1, p. 174 – 186, 2020.
28. MAGALHÃES-BARBOSA, M. C.; BARBOSA, A. P.; CUNHA, A. J. L. A. Estresse tóxico, epigenética e desenvolvimento infantil. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 98, ed. 1, p. S13-S18, 2022.
29. PRADHAN, J. *et al.* Pregnancy, infection, and epigenetic regulation: A complex scenario. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, [s. l.], v. 1869, ed. 7, 2023.
30. VERAS, M.; WAKED, D.; SALDIVA, P. Seguro no útero? Efeitos da poluição do ar para o nascituro e recém-nascidos. **Jornal de Pediatria**, São Paulo, v. 98, ed. 1, p. S27-S31, 2022.
31. RINNE, G. R. *et al.* Stress before conception and during pregnancy and maternal cortisol during pregnancy: A scoping review. **Psychoneuroendocrinology**, USA, v. 153, p. 106-115, 2023.
32. DAVIS, E.P.; NARAYAN, A.J. Pregnancy as a period of risk, adaptation, and resilience for mothers and infants. **Development and Psychopathology**, Cambridge, v. 32, ed. 5, p. 1625–1639, 2020.
33. GUO, C.; HE, P.; SONG, X.; ZHENG, X. Long-term effects of prenatal exposure to earthquake on adult schizophrenia. **The**

- British Journal of Psychiatry**, v. 215, ed. 6, p.1–6, 2019.
34. LAUTARESCU, A.; CRAIG, M. C.; GLOVER, V. Chapter Two - Prenatal stress: Effects on fetal and child brain development. **International Review of Neurobiology**, UK, v. 150, p. 17-40, 2020.
35. YAO, W.; KRISTINA, M.; ESPINOSA, S. D. B. Associação de sofrimento psíquico materno elevado, cérebro fetal alterado e desfechos cognitivos e socioemocionais da prole aos 18 meses. **Rede JAMA**, 2022.
36. PULLI, E. P. *et al.* Prenatal exposures and infant brain: Review of magnetic resonance imaging studies and a population description analysis. **Human Brain Mapping**, v. 40, ed. 6, p. 1987–2000, 2019.
37. O'DONNELL, K. J. *et al.* Maternal prenatal anxiety and child COMT genotype predict working memory and symptoms of ADHD. **PLoS One**, v. 12, ed. 6, 2017.
38. EITENMÜLLER, P. *et al.* The Impact of Prepartum Depression and Birth Experience on Postpartum Mother-Infant Bonding: A Longitudinal Path Analysis. **Frontiers in psychiatry**, v. 13, p. 815-822, 2022.
39. PORTO, J. A.; NUNES, M. L.; NELSON, C. A. Correlatos comportamentais e neurais do desenvolvimento emocional: bebês com desenvolvimento típico e bebês de mães deprimidas e/ou ansiosas. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 92, ed. 3, p. S14-S22, 2016.
40. ADAMSON, B., LETOURNEAU, N.; LEBEL, C. Prenatal maternal anxiety and children's brain structure and function: A systematic review of neuroimaging studies. **Journal of Affective Disorders**, v. 241, p. 117–126, 2018.
41. WEN, D. *et al.* Infant frontal EEG asymmetry in relation with postnatal maternal depression and parenting behavior. **Translational Psychiatry**, v. 7, 2017.
42. JONES, S. L. *et al.* Larger amygdala volume mediates the association between prenatal maternal stress and higher levels of externalizing behaviors: Sex specific effects in projective storm. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 13, 2019.
43. POR QUE LITERATURA, MÚSICA E TEATRO NOS EMOCIONAM? **Jornalismo Júnior**, 2022. Disponível em: <http://jornalismojunior.com.br/emocoes-na-arte-e-na-cultura-a-ciencia-explica/>. Acesso em: 23 set. 2023.
44. MAWSON, E. R.; MORRIS, B. J. A. Consideration of the increased risk of schizophrenia due to prenatal maternal stress, and the possible role of microglia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 125, 2023.
45. YU, Y. S. *et al.* Maternal affective and stress-related factors during pregnancy affect the occurrence of childhood allergic diseases: A Shanghai MCPC study. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 165, 2023.
46. BENJAMIN B. *et al.* The Role of



Placental 11-Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 and Type 2 Methylation on Gene Expression and Infant Birth Weight. **Biology of Reproduction**, v. 92, ed. 6, 2015.

47.WU, Y.; DE, A. C. J.;

LIMPEROPOULOS, C. Brain structural and functional outcomes in the offspring of women experiencing psychological distress during pregnancy. **Molecular psychiatry**, v. 10, 2024.