

EPIGENÉTICA DO DESEMPENHO COGNITIVO HUMANO

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.037-203>

Oriel Pereira dos Santos Neto

Acadêmico do Curso de Medicina
Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC-GO
E-mail: orielpsneto@icloud.com
LATTES: <https://lattes.cnpq.br/3427444041409158>

Guilherme Minaro Costa Umeno

Acadêmico do Curso de Medicina
Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC-GO
E-mail: gilhermeminaro@gmail.com
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/6441364944799013>

Kayo Phelipe de Melo Santos

Acadêmico do Curso de Medicina
Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC-GO
E-mail: kp.melosantos@gmail.com
LATTES: <https://lattes.cnpq.br/9068030315790928>

Júlio Carneiro Vieira Martins

Acadêmico do Curso de Medicina
Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC-GO
E-mail: juliocharneiro2709@gmail.com
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/9883068507941514>

Miguel Ferro Reis

Acadêmico do Curso de Medicina
Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC-GO
E-mail: miguelferroreis58@gmail.com
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/0211301341753520>

Alessandra de Castro Tavares

Acadêmica do Curso de Medicina e Monitora de Citologia e Genética
Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC-GO
E-mail: alecastrot987@gmail.com
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/6641310114275045>

Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva

Professor Orientador e Doutor em Biologia Celular e Molecular
Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC-GO
E-mail: marciocmed@gmail.com
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/4256300529988960>

RESUMO

Este artigo tem como seus objetos de estudo os fatores epigenéticos envolvidos na expressão da cognição humana e busca oferecer uma compilação do conhecimento científico acerca dos aspectos



epigenéticos associados à manifestação cognitiva. Nesse ínterim, foi realizada uma revisão de literatura com a coleta de 21 artigos produzidos entre 2018 e 2024, que apresentam como constatações principais os fatos de que, a partir de modificações epigenéticas, provocadas por fatores ambientais, nos padrões de metilação, de acetilação, de histonas e de expressão dos miRNAs, observam-se impactos na expressão intelectual individual que podem se relacionar direta ou indiretamente a estes mecanismos epigenéticos ou então a patologias neurológicas como o Alzheimer. Logo, com a compreensão destes fatores cognitivos, tem-se o cerne para pesquisas de terapias que visem a manutenção cognitiva com o envelhecimento.

Palavras-chave: Neurogenética. Epigenética. Cognição.

1 INTRODUÇÃO

A epigenética, entendida como o estudo das modificações hereditárias na expressão gênica que não envolvem alterações na sequência do DNA, emergiu como um campo fundamental na compreensão dos processos biológicos que modulam o desenvolvimento cognitivo humano. À medida que progredimos na investigação dos complexos mecanismos que governam a função cerebral, a epigenética revela-se um elemento crucial para a elucidação de como fatores ambientais, comportamentais e sociais interagem com a base genética para influenciar a cognição.

As influências epigenéticas afetam processos neurobiológicos críticos, como a neuroplasticidade, que permite ao sistema nervoso reorganizar suas conexões em resposta a experiências. Modificações epigenéticas, incluindo metilação do DNA e acetilação/desacetilação de histonas, são essenciais na regulação da expressão gênica relacionada a funções cognitivas como memória, atenção e aprendizado. Fatores exógenos, como estresse, dieta, atividade física, e poluentes, podem induzir alterações epigenéticas que impactam o sistema nervoso central (HARMAN e MARTÍN, 2020). Compreender essas interações é crucial para desenvolver intervenções eficazes que abordem as diversas facetas do desenvolvimento cognitivo.

Os períodos críticos de desenvolvimento, como a infância e a adolescência, são particularmente vulneráveis a influências epigenéticas. Durante essas fases, o cérebro se encontra em um estado de alta plasticidade, onde as experiências vivenciadas podem induzir efeitos duradouros.

Além disso, outros estudos levantam questionamentos sobre as adversidades na infância, como a privação de cuidados, ambientes desfavoráveis e estresse crônico, tendem resultar em padrões de metilação que impactam a capacidade cognitiva a longo prazo (OH e JERMAN, 2018). Crianças expostas a condições adversas frequentemente apresentam alterações epigenéticas que afetam a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e a resposta emocional, levando a dificuldades não apenas no aprendizado, mas também na formação de vínculos sociais e na regulação de comportamentos. A pesquisa sobre o impacto das adversidades infantis na epigenética sugere que experiências traumáticas podem deixar marcas duradouras no perfil epigenético, perpetuando um ciclo de desvantagem que pode se estender por gerações.

Já no contexto do envelhecimento humano, fatores como a solidão e a saúde mental têm sido associados frequentemente a alterações epigenéticas que afetam a cognição (BOWIRAT e ELMAN, 2023). Estudos indicam que a solidão pode induzir um estado inflamatório crônico que, por sua vez, altera o padrão de metilação do DNA, impactando negativamente funções cognitivas em populações idosas. A combinação desses fatores evidencia a complexidade da interação entre envelhecimento, saúde mental e epigenética, ressaltando a necessidade de abordagens integradas para promover um envelhecimento saudável.

O estudo justifica-se pela necessidade de compreender os mecanismos do desempenho cognitivo e sua modulação. Identificar fatores modificáveis é essencial para intervenções preventivas e terapêuticas, especialmente diante do aumento das desordens cognitivas. As contribuições potenciais incluem novos paradigmas clínicos para reverter ou mitigar efeitos negativos das alterações epigenéticas e informar políticas públicas que promovam ambientes saudáveis, focando em populações vulneráveis como crianças em risco e idosos.

2 METODOLOGIA

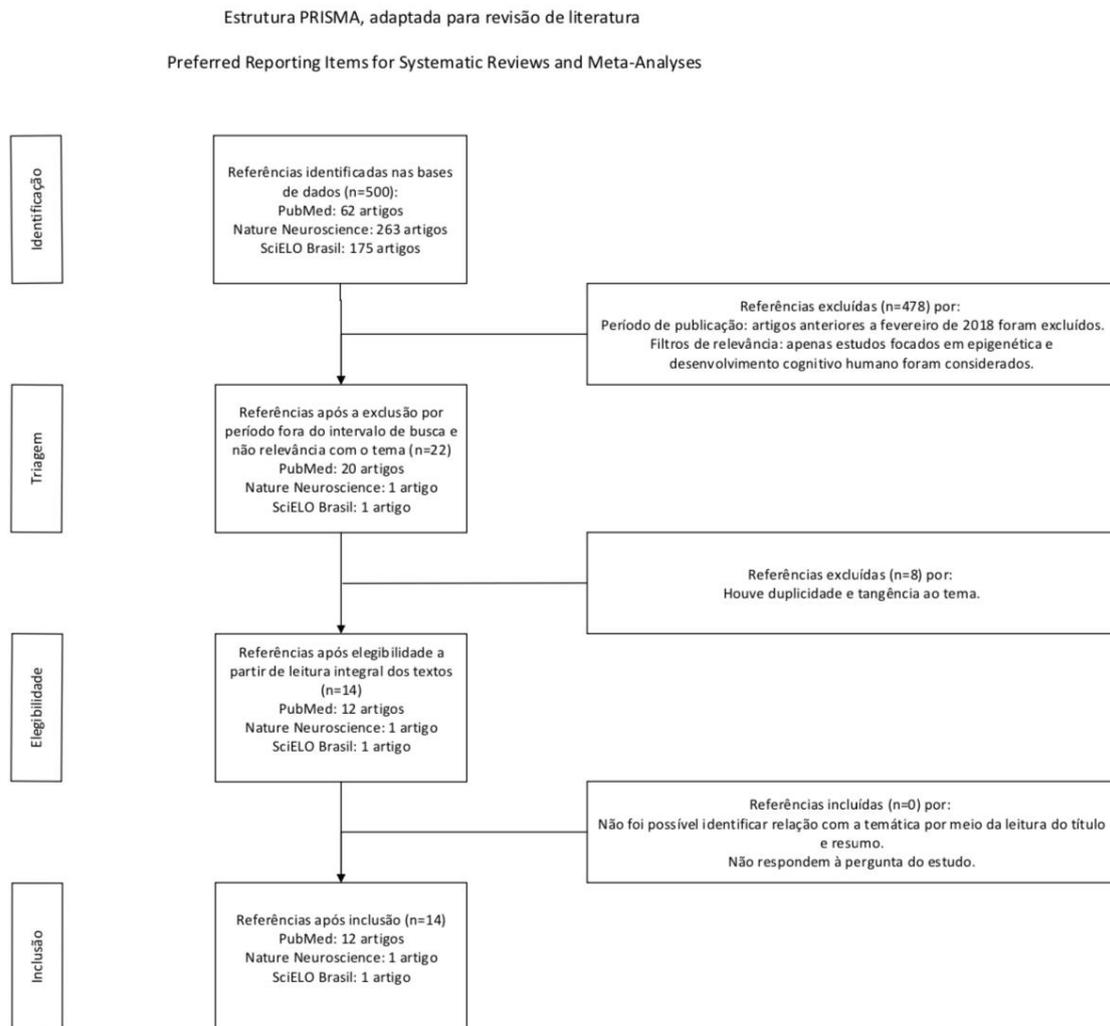
Compreender a temática dos mecanismos epigenéticos é de suma importância para investigar o desenvolvimento da cognição humana em diferentes níveis e em intensidade variada. Com isso, em razão da expressiva disposição de estudos, que servem de amparo para pesquisadores, os expostos sobre a epigenética requisitaram uma busca aprofundada em suportes digitais de rigor técnico e metodológico. Desse modo, foram realizadas buscas que pudessem contribuir de maneira eficaz a uma resposta ao tema “Epigenética do desempenho cognitivo humano”, a partir da leitura integral dos materiais selecionados com critérios plenos de inclusão e exclusão, a fim de revisar tais conteúdos recentes no campo da ciência, com fichamentos claros e objetivos, para uma adequada organização dos pontos-chave e principais discussões, encaminhando-se para a escrita do artigo em modalidade de revisão de literatura.

A partir do delineamento adequado, foram então definidas as bases científicas para embasamento da pesquisa, sendo elas: PUBMED, SCIELO BRASIL e NATURE NEUROSCIENCE. Tal busca orientou-se majoritariamente por artigos recentes, em evidentes e renomadas fontes de propagação de conhecimento que corroboram para a veracidade das informações e geram confiabilidade no estudo. Desse modo, os estudos que foram analisados, estão compreendidos no período de fevereiro de 2018 a agosto de 2024, indicando um critério de exclusão para aqueles que antecedem esse intervalo. Por fim, os fichamentos de cada etapa de cada uma das produções analisadas, foi de suma relevância para a absorção do conteúdo e direcionamento para a escrita em si do artigo, obedecendo as especificidades de cada tópico.

Ao seguir esse plano, foram utilizados os termos de pesquisa “epigenetic”, “cognitive development”. Para o auxílio da pesquisa, foi feita a adição de termos booleanos, sendo eles: AND e OR. Com isso, foi realizada a pesquisa e foram encontrados um total de 500 trabalhos em todas as fontes de dados, sendo inicialmente, apenas 22 deles, considerados adequados para a revisão. Na fonte de dados PUBMED, foram encontrados 62 resultados, sendo escolhidos 20 resultados. Já na plataforma do NATURE SCIENCE, foram identificados 263 estudos, sendo considerado viável para complementar o estudo, apenas 1, assim como na SCIELO BRASIL, que foi encontrado 175 artigos, mas apenas 1 foi adicionado na revisão. Após a aplicação mais rígida do fluxograma, foi constatado

duplicidade e tangência ao tema, o que causou a exclusão de 8 artigos, ficando assim um total de 14 trabalhos, sendo 12 do PUBMED, 1 do NATURE SCIENCE e 1 do SCIELO BRASIL. Entre esses textos, encontram-se artigos científicos, dissertações, relatórios e revisões de literatura.

Fluxograma PRISMA da Seleção de Artigos para Revisão sobre Epigenética e Desenvolvimento Cognitivo Humano



PubMed, SciELO Brasil, Nature Neuroscience
Fonte: AUTORIA PRÓPRIA

Fonte: autoria própria

3 RESULTADOS

Os resultados deste estudo destacam uma forte conexão entre mecanismos epigenéticos e o desenvolvimento cognitivo ao longo da vida, enfatizando como essas mudanças moleculares impactam a expressão dos genes em células cerebrais. Um dos processos mais relevantes é a metilação do DNA, particularmente nos dinucleotídeos CpG, dado que células neuronais com maior idade apresentam maiores taxas de metilação de Egr1. Além disso, com a determinação do metiloma, constatou-se que com o envelhecimento, ocorre um deslocamento dos locais de efetivação da metilação nos corpos dos

genes e, por isso, ocorrem a hipermetilação de determinadas áreas e a hipometilação de outras e, conseqüentemente, ocorre a desregulação da expressão genética responsável por funções cognitivas. Também é válido ressaltar que as alterações dos padrões de metilação do DNA dependem da região genômica analisada, da quantidade de ilhas de dinucleotídeos CpG presente na região estudada e do gene alvo da coleta de dados. Também é fundamental destacar que enzimas conhecidas como DNA metiltransferases (DNMTs), incluindo DNMT1, DNMT3A e DNMT3B, estão envolvidas nesse processo e sofrem modificações significativas à medida que o cérebro envelhece, influenciando a expressão de genes essenciais para funções cognitivas (Harman e Martín, 2019).

É fundamental compreender os fatores que moldam a cognição humana a partir da infância devido à relação intrínseca entre o QI infantil e a saúde individual na vida adulta, dado que o nível cognitivo durante os primeiros anos de vida pode influenciar, na maior idade, em escolhas comportamentais como o tabagismo e o alcoolismo, no nível socioeconômico individual e na manifestação de predisposições genéticas voltadas ao desempenho intelectual (STARR, 2019). Além disso, observa-se que indivíduos expostos a ambientes cotidianos atribulados e instáveis durante suas infâncias tendem a apresentar mudanças em mecanismos fisiológicos e neuropatológicos e, assim, alteram suas idades epigenéticas. Com isso, tem-se um cenário de divergência entre a idade biológica e a idade epigenética destes indivíduos, que, devido a esse contexto, tendem a apresentar deficits em suas expressões cognitivas durante a vida adulta (FELT et al., 2023). Também é válido ressaltar que estudos constataram que, a partir das análises de dados coletados por Enlow et al, Strathearn et al e Richards e Wadsworth, indivíduos expostos a experiências traumáticas entre 0 e 24 meses de vida, apresentaram deficits no desempenho cognitivo entre as idades de 24 a 96 meses, que maus-tratos nos primeiros anos de vida apresentam reflexos no desempenho intelectual individual e que crianças que passaram por eventos traumáticos como a morte de um dos genitores ou o divórcio dos pais tendem a apresentar uma menor performance intelectual entre os 8 e 15 anos de idade (OH et al., 2018).

As modificações nas histonas, proteínas que ajudam a estruturar o DNA, também desempenham um papel crucial na regulação dos genes. Com o envelhecimento, a acetilação das histonas em genes ligados à memória diminui, comprometendo sua expressão. Esse fenômeno está associado a uma maior atividade de enzimas como a histona desacetilase 2 (HDAC2), que tem sido associada a um impacto negativo na memória e na plasticidade cerebral (Singh & Thakur, 2018). Além disso, o estresse oxidativo foi apontado como um fator que acelera o envelhecimento cerebral e causa danos ao DNA, impactando a função neuronal (STARR, 2019).

Outro ponto relevante é a atuação dos microRNAs, que regulam a síntese proteica no cérebro. As mudanças nos níveis de microRNAs com o envelhecimento influenciam a capacidade do cérebro de se adaptar a novos estímulos e manter funções cognitivas adequadas (Mohammed et al., 2019).

Esses microRNAs estão relacionados a genes que controlam a plasticidade neural e a formação de novas sinapses, vitais para memória e aprendizado.

Também é importante destacar que diversos genes são responsáveis pelo desenvolvimento cerebral por meio da expressão fenotípico de processos como a neurulação, a neurogênese, o desenvolvimento neuronal, o desenvolvimento de circuitos de sinapses. Nesse ínterim, os genes ARHGAP11B, CROCCP2, DUF1220, FZD8, ZNF558, TMEM14B, TKTL1^a, TBC1D3, PPP1R17 e PDGF, NOTCH2NL, CBLN2, EPHA7, FOXP2^a, OSTN, PLXNA1 e SRGAP2C (ZHOU et al., 2024) são associados a esses processo neurológicos e, a partir disso, fatores ambientais podem desencadear alterações epigenéticas que afetam a expressão de genes relacionados a doenças neurológicas como a microcefalia e o Alzheimer por meio da alteração expressão genética e aumentar a vulnerabilidade a transtornos psiquiátricos como a ansiedade, a depressão, a esquizofrenia e o transtorno bipolar (VAN IJZENDOORN et al. 2010). A partir disso, foi constatado que, dentre os fatores epigenéticos voltados à depressão, destacam-se alterações nas taxas de metilação do DNA. Nesse sentido, indivíduos com diagnóstico confirmado de depressão apresentaram elevadas taxas de metilação da subfamília 3 do receptor nuclear membro 1 do grupo C (NR3C1) e da família de portadores de soluto 6 membro 4 (SLC6A4) e, assim, apresentaram uma desregulação da resposta de estresse do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal além de um prejuízo à expressão gênica que é responsável por regular a resposta do organismo ao estresse. Além disso, foi observado que em cérebros de pessoas esquizofrênicas ocorrem alterações considerativas nos níveis de metilação de genes relacionados ao desenvolvimento neuronal e à funcionalidade da dopamina e que têm por efeito a efetivação do quadro esquizofrênico. Outra alteração epigenética relevante encontrada no cérebro de indivíduos com a referida patologia é a modificação dos padrões de histona quando comparados os epigenomas de indivíduos com e sem a doença (COLITĂ et al., 2024). Também é válido destacar que o Alzheimer, responsável por um declínio cognitivo, tem, a partir do estresse oxidativo, um cenário no qual pode ser desencadeada uma redução da metilação do DNA, pois ocorre um cenário de oxidação do DNA, que aumenta os níveis de hidroximetilação mediada pelas enzimas TET e interfere na vinculação entre o DNA e as DNMTs que sintetizam o doador de metil S-adenosilmetionina e, portanto, essa mudança no padrão de metilação do DNA favorece o desenvolvimento da doença de Alzheimer e, assim, afeta diretamente a memória e a cognição. Também é válido ressaltar que o estresse oxidativo é um estimulante indireto à metilação de H3K9 por meio da estimulação da atuação de SIRT1, que se protege do estresse oxidativo por meio de seu aumento da mitofagia e da autofagia. Com isso, o SIRT1 estimula a atuação da metiltransferase de histona que origina a elevação das taxas de H3K9me3. (IONESCU-TUCKER e COTMAN, 2021).

4 DISCUSSÃO

Os resultados encontrados por este estudo enfatizam as diversas relações entre mecanismos genéticos, epigenéticos e ambientais e seus efeitos no desempenho cognitivo. Dentre essas relações, encontram-se as funções dos genes no desenvolvimento cerebral, a influência entre o ambiente cotidiano vivenciado durante a infância e o futuro desempenho cognitivo, os impactos do envelhecimento ao funcionamento intelectual e o papel de doenças neurológicas no declínio da atividade cognitiva. Nessa perspectiva, fica perceptível um forte embasamento científico que busca comprovar que o desempenho cognitivo depende de diversos fatores para ser expresso e, a partir disso, serão discutidos os principais fatores epigenéticos voltados à atividade intelectual e seus efeitos.

Diversos genes são responsáveis pelo desenvolvimento cerebral por meio da expressão fenotípica de processos como a neurulação, a neurogênese, o desenvolvimento neuronal e o desenvolvimento de circuitos de sinapses. Nesse ínterim, genes são relacionados a esses processos cerebrais e ao desenvolvimento de doenças neurológicas como a microcefalia e a esquizofrenia (ZHOU et al., 2024). Com isso, fica evidente o papel desempenhado pelos genes na constituição dos mecanismos cerebrais como a síntese de neurônios e de mecanismos de circuitos sinápticos e que a desregulação neurogenética é capaz de resultar em desordens neurológicas como a microcefalia e a esquizofrenia, que afetam de forma direta o desenvolvimento cognitivo individual.

Além disso, foi constatado que ocorre uma forte relação entre os estímulos ambientais e o desempenho cognitivo em atividades de processamento de memória e de níveis de QI, pois fatores externos são capazes de aumentar a idade epigenética de indivíduos jovens e, assim, alteram seus mecanismos de metilação do DNA neuronal (FELT et al., 2023). Com base nisso, é possível inferir que as experiências vivenciadas durante a infância são capazes de refletir na cognição individual até mesmo durante a vida adulta e, assim, fica destacada a importância de se manter um ambiente familiar e de convívio social saudável aos efebos para que estes possam ter um desenvolvimento intelectual adequado.

Também é possível estabelecer uma relação direta entre o envelhecimento e alterações do desempenho cognitivo, dado que com o avanço da idade biológica, ocorre uma desregulação de mecanismos epigenéticos como a metilação, a acetilação e alterações de histona que podem acarretar uma memória falha e, conseqüentemente, em um menor desempenho intelectual (HERMAN e MARTÍN, 2019).

É essencial a compreensão do fato de que desregulações nos mecanismos epigenéticos cerebrais acarretam em danos às funções neurológicas e, nesse viés, ocorre um cenário propício ao desenvolvimento de doenças que têm por efeito a redução do desempenho cognitivo dos indivíduos acometidos por estes desajustes (PEEDICAYIL, 2024). A partir disso, dado o papel do estudo da epigenética para a compreensão de como fatores ambientais podem interferir na expressão genética e,

com isso, no desenvolvimento de patologias (COLITĂ et al., 2024), serão abordados alguns dos quadros clínicos que estão relacionados a um menor rendimento intelectual. À luz disso, Porto et al constataram que a depressão pode afetar a cognição individual ao promover uma redução da memória e da atenção dos acometidos com este quadro (PORTO et al., 2002). A partir disso, foi contatado por Colită et al que, dentre os fatores epigenéticos voltados à depressão, destacam-se alterações nas taxas de metilação do DNA e, com isso, tem-se um cenário propício ao desenvolvimento da depressão e, por consequência, à redução do desempenho intelectual (COLITĂ et al., 2024). Em relação ao transtorno bipolar, este apresenta como característica clínica um declínio da atividade cognitiva (MONTEJO et al., 2022). A partir desse fato, cabe ressaltar como fator epigenético de destaque para a ocorrência do transtorno bipolar a elevação dos níveis de metilação no gene cuja função é a codificação do receptor de dopamina D2 e, por isso, ocorre uma diminuição da recepção plena de dopamina, realidade que tem por efeito uma instabilidade no humor individual (COLITĂ et al., 2024). Com isso, fica enfatizada uma das causas epigenéticas para a ocorrência de transtorno bipolar, quadro clínico este que deve ser compreendido devido aos seus reflexos no âmbito cognitivo.

Também é importante destacar as influências que a esquizofrenia exerce sobre a cognição, visto que a redução do desempenho intelectual é característica dessa doença (MCCUTCHEON et al., 2023). Nessa perspectiva, observa-se que em indivíduos diagnosticados com esquizofrenia há alterações dos padrões de metilação e de modificações de histona em seus cérebros (COLITĂ et al., 2024). Portanto, fica nítida a presença de modificações epigenéticas que originam patologias psíquicas responsáveis por reduzir o desempenho cognitivo dos indivíduos acometidos por estas. O Alzheimer consiste em uma doença neurodegenerativa que apresenta, na maioria dos casos confirmados, um quadro sintomático caracterizado por lapsos de memória e, conseqüentemente, uma redução no desempenho intelectual (KNOPMAN et al., 2021). Nesse ínterim, este quadro clínico apresenta, para o seu desenvolvimento, uma grande influência do estresse oxidativo oriundo do envelhecimento fisiológico e, com isso, ocorrem modificações epigenéticas que influenciam a expressão cognitiva (IONESCU-TUCKER e COTMAN, 2021). Logo, é evidente que esses fatores oxidativo devem ser compreendidos cientificamente para serem combatidos de maneira adequada afim de evitar um quadro neurodegenerativo que afete a cognição individual.

Por se tratar de uma revisão de literatura, este estudo foi efetivado a partir da coleta de artigos cujas temáticas são voltadas ao neurodesenvolvimento, à epigenética e à neurogenética. Porém urge ressaltar que, dada a abrangência considerável de pesquisas voltadas a fatores genéticos responsáveis pela cognição humana, este estudo apresenta como limitação principal o fato de que não foi possível abordar todas as pesquisas voltadas para este campo e sim, os artigos que foram julgados como mais relevantes pelos autores deste.

Logo, com o objetivo de realizar uma revisão acerca dos conhecimentos voltados à epigenética do desempenho cognitivo, os autores selecionaram os artigos científicos julgados como mais relevantes e mais coerentes à discussão desse tema e, por isso, outras pesquisas voltadas a essa área não foram abordadas, fato que pode ser considerado negativo e limitante ao estudo por poder não ter analisado dados também relevantes, porém não encontrados na coleta de dados para a redação deste artigo.

A partir da apresentação e da discussão dos dados enfatizados neste artigo, é possível estabelecer que o estudo dos mecanismos epigenéticos voltados à cognição humana é essencial para a compreensão do funcionamento intelectual e, com isso, a partir desse entendimento, pode ser possível o desenvolvimento de medidas terapêuticas para o tratamento de doenças neurológicas e que resultam no declínio cognitivo. Dessa forma, a partir das bases neurogenéticas realizadas por este estudo, espera-se que no futuro, elas sejam usadas para aprofundar o conhecimento científico a respeito da cognição e para serem desenvolvidas maneiras terapêuticas de mantê-la durante todas as etapas da vida. Além disso, com base no que foi abordado neste artigo, é possível observar como diversos fatores, que vão dos genes responsáveis pela neurogênese até o estresse oxidativo oriundo da velhice, são responsáveis pela expressão da cognição e da intelectualidade humana e que estas são resultado de vários processos neurogenéticos e, portanto, este artigo é fundamental para a efetivação da compilação destes dados por meio de uma revisão sistemática para oferecer um panorama acerca dos fatores epigenéticos responsáveis pela cognição. Assim, este estudo poderá servir de base para fundamentar novos estudos que visem compreender a intelectualidade e que tenham por objetivo desenvolver técnicas clínicas que assegurem, a todas as faixas etárias, o combate efetivo ao declínio cognitivo originário de uma gama de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer.

5 CONCLUSÃO

Foi destacado na revisão que a metilação do DNA e as modificações de histonas, os quais são alguns dos mecanismos epigenéticos, possuem papéis essenciais no desenvolvimento e na manutenção das funções cognitivas durante a vida. Sob esse viés, a regulação de processos, como a neuroplasticidade, a memória e o aprendizado é feita, por meio da metilação do DNA, mediada pelas DNMTs, esta sofre alterações com o envelhecimento, o que afeta, principalmente, a expressão gênica em regiões cruciais, como o córtex pré-frontal e o hipocampo. Ademais, as modificações nas histonas e a atividade de HDACs, especificamente a HDAC2, foram associadas ao declínio da memória e a redução da expressão gênica em indivíduos com a idade mais avançada. Outrossim, os microRNAs são reguladores essenciais da produção proteica e da adaptação cerebral a novos estímulos e alterações nos seus níveis está diretamente relacionado ao impacto na plasticidade neuronal.

Também foi observado que fatores externos, como a obesidade e o estresse oxidativo, são influenciadores negativos da regulação epigenética, visto que podem acelerar o declínio cognitivo. Nesse sentido, algumas evidências citadas no artigo indicam que intervenções terapêuticas, como a inibição de HDACs, o uso de antioxidantes e a modulação de microRNAs, possuem um grande potencial para reverter essas modificações epigenéticas e restaurar as funções cognitivas, criando maneiras de prevenir e tratar doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer.

Existem diversas limitações no estudo, mesmo que os achados apresentados forneçam uma visão detalhada sobre a influência dos fatores epigenéticos na cognição. A princípio, a maioria dos estudos observados são baseados em modelos animais, o que pode limitar a generalização dos estudos para seres humanos, uma vez que os sistemas animais e humanos possuem complexidades distintas. Além disso, geralmente, são usadas amostras pequenas nos estudos de análises de metilação de DNA e modificações de histonas, reduzindo a robustez estatística e a confiabilidade dos resultados.

Outra limitação é que a influência de fatores multifatoriais, como a dieta, estresse e estilo de vida, os quais interagem de forma complexa com as modificações epigenéticas, ainda não é compreendida completamente, introduzindo incertezas sobre a extensão e a especificidade desses efeitos. Por fim, a maioria das investigações estuda modificações epigenéticas em estágios específicos da vida, como o desenvolvimento infantil e o envelhecimento, o que deixa lacunas sobre como essas mudanças se acumulam e interagem durante a vida adulta.

Na revisão, são analisados pontos importantes tanto no âmbito prático, quanto no teórico. No campo prático, o conhecimento detalhado da influência dos fatores epigenéticos na cognição, pode trazer novas maneiras de prevenção dos efeitos do envelhecimento e das doenças neurodegenerativas. A papel de exemplificação, terapias direcionadas para a modulação de enzimas como as HDACs e as DNMTs, assim como a regulação de microRNAs, podem ser desenvolvidas, a fim de que ocorra a restauração da função cognitiva e a promoção da neuroplasticidade. É perceptível, também, que existe a possibilidade de reverter alterações epigenéticas, por intermédio de inibidores de HDAC e de antioxidantes, abrindo, assim, novas esperanças para tratamentos preventivos e terapêuticos em populações idosas ou em risco de declínio cognitivo.

Por outro lado, do ponto de vista teórico, durante a revisão fica nítido que a epigenética desempenha um papel central na interação entre fatores exógenos e a expressão gênica, o que molda a função cerebral e a cognição. Desse modo, no estudo, é ampliado a base teórica sobre a plasticidade cerebral, ficando evidente como as experiências ao longo da vida, como o estresse, a dieta e a exposição a substâncias, podem influenciar no desempenho cognitivo. Da mesma forma, a relação entre a epigenética e os fatores, como o estresse oxidativo e a obesidade, contribui para um entendimento mais integrado das condições que favorecem ou prejudicam a saúde cerebral.



Assim, é perceptível a necessidade de abordagens interdisciplinares, as quais combinam a biologia molecular, a neurociência, a psicologia e a saúde pública, com o intuito de desenvolver programas e políticas que promovam o bem-estar cognitivo durante a vida.

Para estudos futuros, é recomendável que se concentrem em ampliar o uso de modelos humanos, seja por meio de técnicas avançadas de cultivo celular, como organoides cerebrais, ou por estudos clínicos, os quais vão examinar as modificações epigenéticas em diferentes estágios da vida. Essa mudança colaboraria para a melhora da translação dos achado pré-clínicos para a prática clínica.

Além do mais, é essencial que estudos longitudinais que acompanhem as mudanças epigenéticas ao longo do tempo em populações diversas sejam realizadas. Com essa mudança, o entendimento da forma como os fatores epigenéticos se acumulam, interagem e afetam o desenvolvimento cognitivo durante a vida do indivíduo seriam melhor entendidos.

Portanto, a epigenética não apenas fornece informações sobre como o ambiente molda a expressão gênica, mas também colabora para o desenvolvimento de novas abordagens de prevenção e de tratamento de doenças neurodegenerativas e declínios cognitivos associados ao envelhecimento. Destarte, a pesquisa contínua e o desenvolvimento de intervenções baseadas nesses mecanismos possuem o potencial de melhorar a qualidade de vida e o bem-estar em populações vulneráveis.

Concluindo, é indispensável que cientistas, profissionais de saúde e formuladores de políticas reconheçam a importância dessas descobertas e trabalhem juntos para transformar o conhecimento teórico em ações práticas, as quais beneficiem a sociedade como um todo. A epigenética, com suas possibilidades de modulação e reversão, representa uma fronteira promissora para a promoção de um desenvolvimento cognitivo saudável e sustentável ao longo das gerações.



REFERÊNCIAS

- STARR, John M. Ageing and epigenetics: linking neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2019.
- FELT, John M. et al. Epigenetic age acceleration as a biomarker for impaired cognitive abilities in adulthood following early life adversity and psychiatric disorders. *Neurobiology of stress*, 2023.
- OH, Debora Lee et al. Systematic Review of pediatric health outcomes associated with childhood adversity. *BMC Pediatrics*, 2018.
- COLITĂ, Cezar-Ivan et al. *Epigenetics of Ageing and Psychiatric Disorders*. IMR Press, 2024.
- PEEDICAYIL, Jacob. Editorial: Epigenetics and neurodevelopment in psychiatry. *Frontiers in Genetics*, 2024.
- PORTO, Patrícia et al. Alterações neuropsicológicas associadas à depressão. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva*, 2002.
- MONTEJO Laura et al. Cognition in older adults with bipolar disorder: an ISBD task force systematic review and meta-analysis based on a comprehensive neuropsychological assessment. *Bipolar disorders*, 2022.
- MCCUTCHEON, Robert A., et al. Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. *Molecular Psychiatry*, 2023.
- KNOPMAN, David S., et al. Alzheimer disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 2021.
- IONESCU-TUCKER, Andra; COTMAN, Carl W. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 2021.
- ZHOU, Yi, et al. Genetics of human brain development. *Nature reviews genetics*, 2024.
- HARMAN, María F; MARTÍN, Mauricio G. *Journal of Neuroscience Research*, 2019.
- HODES, Georgia E.; EPPERSON, C Neill. *Biological Psychiatry*, 2019.
- ROBERTS, Chris-Tiann, et al. Epigenetics in rare neurological diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2024.