Resumo Expandido

Exercícios físicos e metilação de DNA: aspectos epigenéticos do envelhecimento

Physical exercise and DNA methylation: epigenetic aspects of aging

Lia Hausen – Doutoranda em Envelhecimento Humano (PPGEH-UPF) [1]✉, Paulo Roberto Pasqualotti – Doutorando em Envelhecimento Humano (PPGEH-UPF) [2], Julia Caroline Rossi – Acadêmica em Farmácia (UPF) [3], Nathalia de Souza Rodrigues – Acadêmica em Farmácia (UPF) [4], Vitória Citolin Crestani – Acadêmica em Farmácia (UPF) [5] e Charise Dallazem Bertol – Doutora em Ciências Farmacêuticas, Docente do Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano (PPGEH-UPF) [6]

Resumo

O processo de envelhecimento inicia no momento da concepção. Com o passar do tempo a sequência de DNA, as células e a regulação gênica definham-se, e as alterações fisiológicas próprias do envelhecimento tornam-se inevitáveis, alterando os padrões de metilação do DNA (DNAm). Porém, a epigenética nos mostra, que além das questões hereditárias e genéticas, o ambiente e o estilo de vida, incluindo a prática de exercícios físicos (EF), podem alterar o funcionamento dos genes, desempenhando um papel fundamental na saúde durante o processo de envelhecimento. O objetivo deste estudo, é analisar como os EF influenciam nos aspectos epigenéticos do envelhecimento humano, atingindo uma melhor compreensão do como esses mecanismos funcionam, especialmente na DNAm. Para isso realizou-se uma revisão bibliográfica, utilizando descritores e operadores booleanos para otimizar a busca, com objetivo de avaliar e reunir informações sobre epigenética, DNAm, envelhecimento e EF. A prática de EF auxilia na DNAm e na manutenção dos telômeros (TL), especialmente exercícios aeróbicos e de resistência. O EF influencia positivamente o relógio biológico, reduzindo a idade biológica em até 2 anos, bem como previne doenças associadas ao envelhecimento, como diabetes e câncer, e aumenta a atividade antioxidante. É crucial aprofundar os estudos sobre a influência dos diferentes níveis de treino na DNAm e nos processos epigenéticos do envelhecimento, para pensar em estratégias de prevenção.

Palavras-chave: Envelhecimento; Epigenética; Exercício Físico; Metilação de DNA.

Abstract

[1]Universidade de Passo Fundo (UPF)_Lia Hausen-Doutoranda em Envelhecimento Humano (PPGEH-UPF), Passo Fundo-RS, Brasil. [2]Universidade de Passo Fundo (UPF)_Paulo Roberto Pasqualotti-Doutorando em Envelhecimento Humano (PPGEH-UPF), Passo Fundo-RS, Brasil. [3]Universidade de Passo Fundo (UPF)_Julia Caroline Rossi-Acadêmica em Farmácia, Passo Fundo-RS, Brasil. [4]Universidade de Passo Fundo (UPF)_Nathalia de Souza Rodrigues-Acadêmica em Farmácia, Passo Fundo-RS, Brasil. [5]Universidade de Passo Fundo (UPF)_Vitória Citolin Crestani-Acadêmica em Farmácia, Passo Fundo-RS, Brasil. [6]Universidade de Passo Fundo (UPF)_Charise Dallazem Bertol-Doutora em Ciências Farmacêuticas, Docente do Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano (PPGEH-UPF), Passo Fundo-RS, Brasil ✉Lia Hausen-prof.liahausen@gmail.com .

The aging process begins at conception. Over time, DNA sequences, cells, and gene regulation deteriorate, making the physiological changes associated with aging inevitable and altering DNA methylation patterns (DNAm). However, epigenetics shows us that beyond hereditary and genetic factors, the environment and lifestyle, including physical exercise (PE), can alter gene function, playing a fundamental role in health during the aging process. This study aims to analyze how PE influences the epigenetic aspects of human aging, achieving a better understanding of how these mechanisms work, especially in DNAm. To this end, a literature review was conducted using descriptors and Boolean operators to optimize the search, aiming to evaluate and gather information on epigenetics, DNAm, aging, and PE. The practice of PE aids in DNAm and the maintenance of telomeres (TL), especially aerobic and resistance exercises. PE positively influences the biological clock, reducing biological age by up to 2 years, and prevents aging-associated diseases such as diabetes and cancer, while also increasing antioxidant activity. It is crucial to further study the influence of different training levels on DNAm and the epigenetic processes of aging, to think about prevention strategies.

Keywords: Aging; DNA Methylation; Epigenetics; Exercise.

Introdução

O envelhecimento começa desde o momento da concepção. As estruturas celulares, a regulação genética e a sequência de DNA deterioram-se com o tempo, causando o envelhecimento das células e dos organismos, e os padrões de DNAm mudam à medida que envelhecemos, contribuindo para doenças relacionadas à idade (Bocklandt *et al.*, 2011). Esse acúmulo de erros moleculares (Huidobro; Fernandez; Fraga, 2013), fazem com que a senescência seja inevitável, porém, a velocidade com que este processo ocorre varia entre os indivíduos (Izadi *et al.*, 2024), e as modificações epigenéticas estão estreitamente associadas ao envelhecimento (Pereira *et al.*, 2024).

As modificações epigenéticas envolvem alterações hereditárias na função gênica. A resposta epigenética é dinâmica e influenciada por fatores biológicos e ambientais, como envelhecimento, nutrição e EF (Grazioli *et al.*, 2017). A prática de EF está associada a um envelhecimento epigenético mais lento, repercutindo em benefícios na saúde cardiovascular, na função imunológica (Fox *et al.*, 2023), na manutenção do comprimento dos TL (Sellami *et al.*, 2021), bem como na diminuição dos riscos de doenças crônicas (Świątowy *et al.*, 2021).

A pesquisa em epigenética é uma área que está evoluindo rapidamente e há um grande interesse em desenvolver terapias direcionadas aos processos epigenéticos e ao envelhecimento (Saul; Kosinsky, 2021). Os hábitos de vida de uma pessoa interferem diretamente em seu processo de envelhecimento, e os EF podem modular a expressão gênica por meio de alterações epigenéticas (Grazioli *et al.*, 2017). Entender como esses mecanismos funcionam é fundamental.

Esta revisão abordará, como os EF influenciam nos aspectos epigenéticos do envelhecimento humano, atingindo uma melhor compreensão do como esses mecanismos funcionam, especialmente na DNAm. Objetivando assim uma atualização do assunto, disponibilizando uma ferramenta útil para pesquisadores que desejam investigar a influência dos EF nos aspectos epigenéticos.

Materiais e métodos

Trata-se de uma revisão bibliográfica, empregando os descritores "Envelhecimento", "Epigenética", "Exercício Físico" e "Metilação de DNA", combinados com os operadores booleanos "*and*" e "*or*" para otimizar a busca, com objetivo de avaliar e reunir informações sobre epigenética, DNAm, envelhecimento e EF. Utilizando as bases de dados: ScienceDirect, Google Academic e SciELO.

Resultados e discussão

As mudanças epigenômicas são cruciais no envelhecimento devido à sua influência na regulação genética e identidade celular. Essas alterações interagem com as características do envelhecimento, como a instabilidade genômica. Para prolongar a vida e reverter aspectos do envelhecimento é essencial entender as modificações epigenômicas (Izadi *et al.*, 2024). Essas mudanças impactam diretamente o processo de envelhecimento e doenças associadas (Saul; Kosinsky, 2021). A DNAm atua de maneira mecanicista no envelhecimento, e os relógios epigenéticos que atualmente são os melhores preditores de mortalidade em humanos, podem prever precisamente a idade cronológica e medir alterações em diversos locais CpG específicos (Unnikrishnan *et al.*, 2019).

Medir a metilação global pode destacar genes para análises detalhadas e identificar a influência de fatores ambientais. O EF, provoca mudanças epigenéticas constantes, por ser um potente estímulo ambiental (Świątowy *et al.*, 2021). Sellami *et al.*, (2021) em um trabalho de revisão corrobora com essa afirmação ao demonstrar que exercícios crônicos desempenham um papel essencial nos níveis de DNAm e no comprimento dos TL, sendo o treinamento com exercícios aeróbicos e/ou de resistência eficazes para esse propósito. O aumento da atividade celular e a ativação de mais genes resultantes de hipometilação no tecido muscular (Świątowy *et al.*, 2021), também são atingidas através da prática de EF. O treinamento de resistência com intensidade moderada e baixo volume apresenta-se de forma benéfica na preservação dos TL de pessoas idosas (Sellami *et al.*, 2021).

O estudo de Jokai *et al.*, (2023) que analisou a relação dos biomarcadores de envelhecimento, baseando-se em DNAm, realizado com 303 indivíduos saudáveis, com idade entre 33 e 88 anos com diversos níveis de aptidão física, apoia essas afirmações, ao demonstrar que o EF regular contribui significativamente na metilação observável e nas diferenças fisiológicas que trazem benefícios no processo de envelhecimento, visto que através do teste DNAmFitAge os pesquisadores conseguiram estimar que a idade biológica de homens e mulheres com alta aptidão física apresentava-se de 1,5 e 2,0 anos mais jovens respectivamente. Rodrigues *et al.*, (2023) corroboram com essa afirmação ao concluir que um treino combinado de força e resistência, desenvolvido em um período de 8 semanas, sendo 3 sessões semanais de 60 minutos cada, com 18 mulheres com idade entre 50 e 70 anos (10 no grupo $AAR_{Baixo,}$ e 8 no grupo AAR_{Alto}) beneficia o relógio epigenético, diminuindo significativamente a aceleração da idade no grupo AAR_{Alto} , de 3,6 na avaliação pré, para 2,2 na avaliação pós intervenções com o treino combinado. Para chegar a esse resultado Rodrigues *et al.*, (2023) utilizaram a plataforma DNA Methylation Age Calculator para calcular a idade epigenética biológica das mulheres.

Rezapour; Shiravand e Mardani (2018) em um estudo de revisão, demonstram que a maioria dos estudos apresentam que EF praticados regularmente apresentam efeitos positivos na DNAm e na expressão das proteínas histonas, auxiliando na prevenção de doenças como diabetes e câncer, assim como no aumento da atividade antioxidante das células em pessoas idosas.

Estudos epigenéticos enfrentam desafios como a falta de metodologias padronizadas, análises estatísticas robustas (Manu; Mwinyi; Schiöth, 2022) e variações experimentais que afetam a interpretação dos dados (Boison *et al.*, 2022). Além disso, as restrições financeiras devido ao alto custo dos testes limitam o avanço e a exploração de questões biológicas essenciais (Manu; Mwinyi; Schiöth, 2022).

Conclusão

Concluiu-se que a prática de EF auxilia nos níveis de DNAm, bem como na manutenção dos TL no processo de envelhecimento, especialmente os exercícios aeróbicos e os de resistência. Os EF também apresentam uma influência positiva no relógio biológico, uma vez que pessoas com alta aptidão física apresentam uma idade biológica até 2 anos mais jovens.

Desta forma, percebe-se a repercussão da prática de EF na prevenção de doenças associadas ao envelhecimento, como diabetes e câncer, bem como no aumento da atividade antioxidante. Salientamos a importância de aprofundar-se nos estudos da influência da prática de EF e seus diferentes níveis de treino, na DNAm, e na influência dos processos epigenéticos no envelhecimento.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa a Lia Hausen e Paulo Roberto Pasqualotti. Ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Cientifica (PIBIC), da Fundação de Amparo á Pesquisa do Estado do RS (FAPERGS) pela concessão da bolsa a Julia Caroline Rossi e Nathalia de Souza Rodrigues. Ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Cientifica (PIBIC), da Fundação Universidade de Passo Fundo (FUPF) pela concessão da bolsa a Vitória Citolin Crestani.

Referências

BOCKLANDT, Sven *et al.* Epigenetic Predictor of Age. **PLOS ONE**, [*s. l.*], v. 6, n. 6, p. e14821, 2011. Disponível em: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0014821. Acesso em: 25 jul. 2024.

BOISON, Detlev *et al.* The impact of methodology on the reproducibility and rigor of DNA methylation data. **Scientific Reports**, [*s. l.*], v. 12, n. 380, p. 1–11, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41598-021-04346-w.

FOX, Fabienne A.U. *et al.* Physical activity is associated with slower epigenetic ageing—Findings from the Rhineland study. **Aging Cell**, [*s. l.*], v. 22, n. 6, p. 1–21, 2023.

GRAZIOLI, Elisa *et al.* Physical activity in the prevention of human diseases: Role of epigenetic modifications. **BMC Genomics**, [*s. l.*], v. 18, n. Suppl 8, 2017.

HUIDOBRO, Covadonga; FERNANDEZ, Agustin F.; FRAGA, Mario F. Aging epigenetics: Causes and consequences. **Molecular Aspects of Medicine**, [*s. l.*], v. 34, n. 4, p. 765–781, 2013.

IZADI, Mehran *et al.* Epigenetic biomarkers in aging and longevity: Current and future application. **Life Sciences**, [*s. l.*], v. 351, p. 122842, 2024.

JOKAI, Matyas *et al.* DNA methylation clock DNAmFitAge shows regular exercise is associated with slower aging and systemic adaptation. **GeroScience**, [*s. l.*], v. 45, n. 5, p. 2805–2817, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s11357-023-00826-1.

MANU, Diana M.; MWINYI, Jessica; SCHIÖTH, Helgi B. Challenges in Analyzing Functional Epigenetic Data in Perspective of Adolescent Psychiatric Health. **International Journal of Molecular Sciences**, [*s. l.*], v. 23, n. 5856, p. 1–18, 2022.

PEREIRA, Beatriz *et al.* Epigenetic reprogramming as a key to reverse ageing and increase longevity. **Ageing Research Reviews**, [*s. l.*], v. 95, n. January, p. 1–12, 2024.

REZAPOUR, Sadegh; SHIRAVAND, Mustafa; MARDANI, Mahnaz. Epigenetic changes due to physical activity. **Biotechnology and Applied Biochemistry**, [*s. l.*], v. 65, n. 6, p. 761–767, 2018. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bab.1689. Acesso em: 27 jul. 2024.

RODRIGUES, Guilherme da Silva *et al.* Eight Weeks of Physical Training Decreases 2 Years of DNA Methylation Age of Sedentary Women. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, [*s. l.*], v. 95, n. 2, p. 405–415, 2023. Disponível em: https://www-tandfonline-com.ez116.periodicos.capes.gov.br/doi/abs/10.1080/02701367.2023.2228388. Acesso em: 27 jul. 2024.

SAUL, Dominik; KOSINSKY, Robyn Laura. Epigenetics of Aging and Aging-Associated Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, [*s. l.*], v. 22, n. 1, p. 401, 2021. Disponível em: https://www.mdpi.com/1422-0067/22/1/401/htm. Acesso em: 25 jul. 2024.

SELLAMI, Maha *et al.* Regular, Intense Exercise Training as a Healthy Aging Lifestyle Strategy: Preventing DNA Damage, Telomere Shortening and Adverse DNA Methylation Changes Over a Lifetime. **Frontiers in Genetics**, [*s. l.*], v. 12, n. August, p. 1–12, 2021.

ŚWIATOWY, Witold Józef *et al.* Physical Activity and DNA Methylation in Humans. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 23, p. 12989, 2021. Disponível em: https://www.mdpi.com/1422-0067/22/23/12989/htm. Acesso em: 26 jul. 2024.

UNNIKRISHNAN, Archana *et al.* The role of DNA methylation in epigenetics of aging. **Pharmacology and Therapeutics**, [*s. l.*], v. 195, p. 172–185, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.11.001.