



Fatores Epigenéticos na Reprodução Assistida: Implicações a Saúde dos Descendentes

Natália de Vittis Bueno da Silva¹

Resumo. O avanço tecnológico e científico da medicina reprodutiva, têm conquistado com êxito pessoas em todo o mundo. Dentre as técnicas utilizadas para a realização desse sonho de milhares de pessoas, está a fertilização in vitro (FIV), cujo resultados vêm sendo aperfeiçoados constantemente. No entanto, a medida que a técnica se consolida no mercado, cresce também as ressalvas das possíveis complicações e consequências a longo prazo. Dentre elas está a influência epigenética sobre o desenvolvimento embrionário, que apesar de serem pouco debatidas, possuem forte influência em todos os estágios do desenvolvimento fetal. O presente ensaio busca responder a seguinte pergunta: *de que modo os fatores epigenéticos presentes nas técnicas de reprodução assistida podem impactar a saúde dos descendentes?* Desse modo, com a análise de artigos recentes da literatura científica e referências da saúde pública, serão discutidos aspectos biológicos, sociais e bioéticas da técnica, para a maior compreensão e desenvolvimento do tema.

Palavras-chave: Epigenética. Fertilização in Vitro. Desenvolvimento Fetal. DNA.

DOI:10.21472/bjbs.v12n27-026

Submitted on:
08/15/2025

Accepted on:
09/05/2025

Published on:
09/17/2025



Open Access
Full Text Article



Epigenetic Factors in Assisted Reproduction: Implications for the Health of Descendants

Abstract. Technological and scientific advances in reproductive medicine have successfully captivated people worldwide. Among the techniques used to realize this dream for thousands of people is in vitro fertilization (IVF), whose results are constantly improving. However, as the technique gains traction in the market, concerns about potential complications and long-term consequences also grow. Among these concerns is the epigenetic influence on embryonic development, which, despite being little discussed, has a strong influence on all stages of fetal development. This essay seeks to answer the following question: how can epigenetic factors present in assisted reproduction techniques impact the health of offspring? Thus, through the analysis of recent articles in the scientific literature and public health references, the biological, social, and bioethical aspects of the technique will be discussed, aiming to further understand and develop the topic.

Keywords: Epigenetics. In Vitro Fertilization. Fetal Development. DNA.

Factores Epigenéticos en la Reproducción Asistida: Implicaciones para la Salud de los Descendientes

Resumen. Los avances tecnológicos y científicos en medicina reproductiva han cautivado con éxito a personas de todo el mundo. Entre las técnicas utilizadas para hacer realidad este sueño de miles de

¹ Faculdade Ceres de São José do Rio Preto (FACERES), São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.
E-mail: devittisnatalia@gmail.com

personas se encuentra la fertilización in vitro (FIV), cuyos resultados mejoran constantemente. Sin embargo, a medida que esta técnica gana terreno en el mercado, también aumenta la preocupación por las posibles complicaciones y consecuencias a largo plazo. Entre estas preocupaciones se encuentra la influencia epigenética en el desarrollo embrionario, que, a pesar de ser poco discutida, tiene una fuerte influencia en todas las etapas del desarrollo fetal. Este ensayo busca responder a la siguiente pregunta: ¿cómo pueden los factores epigenéticos presentes en las técnicas de reproducción asistida afectar la salud de la descendencia? Por lo tanto, mediante el análisis de artículos recientes en la literatura científica y referencias de salud pública, se discutirán los aspectos biológicos, sociales y bioéticos de la técnica, con el objetivo de profundizar en la comprensión y el desarrollo del tema.

Palabras clave: Epigenética. Fertilización in Vitro. Desarrollo Fetal. ADN.

INTRODUÇÃO

Sabemos que a herança genética muitas vezes se torna responsável pelas principais características individuais de cada ser humano, no entanto o estudo da hereditariedade transpassa a concepção que nossos genes são responsáveis apenas por características fenotípicas da raça humana, mostrando que o DNA detém nosso código genético e codifica cada informação necessária para a função celular exercendo um papel fundamental, não apenas nas características observáveis, mas também em todos os processos que sustentam o funcionamento do corpo humano, incluindo funções estrutural, metabólica, fisiológica, endócrina, imunológica, entre outras. (BEELLEN, VOHRA E VERDONSCHOT et al., 2025¹)
1) Todavia, embora fatores genéticos exerçam um papel essencial na determinação de características individuais, o desenvolvimento humano resulta de uma complexa interação entre o que herdamos e o que estamos expostos ambientalmente, formando assim uma completa sinergia entre a genética e o ambiente em que vivemos, a exposição a agentes externos como desreguladores endócrinos, fumaça do tabaco, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, patógenos, material particulado, poluição, diesel, ácaros, fungos, metais pesados, alimentação, entre outros fatores, podem promover metilação e desmetilação do DNA, modificações de histonas, remodelação da cromatina, expressão de microRNA, complexos Polycomb (PcG) e Trithorax (TrxG), RNAs não codificantes e dinâmica nuclear organização tridimensional do genoma essas mudanças são conhecidas como epigenéticas. (HO et al., 2012²; RECILLAS-TARGA., 2022³)

Considerações científicas têm crescido significativamente nos últimos anos, favorecendo o estabelecimento de como mudanças ambientais podem interferir na saúde humana, estudos apontam que alterações epigenéticas podem contribuir para o início da progressão do câncer, evidenciando que a interação genética e epigenética ocorrem em diferentes cenários, podendo afetar a estrutura da cromatina e a expressão gênica, fatores de remodelação da cromatina, modificação de histonas, metilases de DNA

e até mesmo agir diretamente na expressão gênica. (2; RECILLAS-TARGA.,2022 ³) Além do câncer existem diversos ensaios mostrando como essas alterações podem contribuir para obesidade e diabetes tipo 2, doenças relacionadas a idade como: osteoporose e distúrbios neurodegenerativos, dermatite tópica, entre outras doenças. (LING E RONN et al.,2019 ⁴; LA TORRE, LO VECCHIO E GRECCO et al.,2023 ⁵; NEDOSZYTKO et al.,2020 ⁶) As mutações associadas ao ambiente que agem diretamente em proteínas denominadas histonas, modificando químicas pós-traducionais como (metilação, fosforilação e acetilação) que por sua vez alteram as estruturas da cromatina, proteínas histonas e o complexo de DNA. (FANTAPPIE et al., 2013 ⁷) Essas alterações atuam como um “tensor de linha”, que podem ativar e desativar genes. Quando a cromatina está “fechada” (heterocromatina), os genes são suprimidos, quando está “aberta” (eucromatina), os genes são expressos. Desde 1865 a teoria de Gregor Mendel deduziu que a única forma de características genéticas serem transmitidas, seriam através de consecutivas gerações. No entanto 1956 o biólogo Conrad Waddington observou que, alterando a temperatura do ambiente ou realizando estímulos químicos, moscas-da-fruta poderiam apresentar diferentes estruturas de tórax e asas, ao cruzar esses animais e expor novamente ao mesmo estímulo ambiental, pode perceber uma proporção ainda maior de adultos com a mesma característica, ao estender suas observações a um número maior de gerações, notou que tais características propagam-se mesmo sem o estímulo ambiental, mostrando que, variações não-genéticas adquiridas ao longo da vida, também podem ser transmitidas via concepção.(NOBRE E WADDINGTON et al.,2015 ⁸)

FATORES EPIGENÉTICOS ASSOCIADOS A TÉCNICA DE FERTILIZAÇÃO IN VITRO (FIV)

Durante o desenvolvimento embrionário, fatores epigenéticos devem ser considerados, principalmente em fases iniciais da fertilização quando o genoma está suscetível a mudanças epigenéticas. Intercorrências durante a gravidez, como insuficiência placentária, pré-eclâmpsia, diabetes materna, restrição da nutrição materna, tabagismo, uso de drogas, álcool e infecções virais, podem resultar em distúrbios de crescimento pré- e pós-natal. A disponibilidade excessiva ou reduzida de glicose materna para o feto afeta diretamente o seu crescimento; glicemia excessiva pode resultar em recém-nascido macrossômico, enquanto níveis reduzidos de glicose foram associados com restrição do crescimento fetal. (CUNNINGHAM et al.,2001⁹). além dessas evidências, estudos apontam que fatores ambientais relacionado ao pai podem desempenhar um papel significativo na patogênese da prole, um estudo publicado em 2024 investigou se o conteúdo de pequenas RNAs não codificadores (sncRNAs) nos espermatozoides podem servir como vetor epigenético para transmitir efeitos metabólicos entre gerações, focando no RNAs mitocondriais derivados do esperma, o resultado em camundongos machos

apontou que nos embriões que receberam esses mt-tRNAs, houve uma ativação precoce de genes relacionados a fosforilação oxidativa, em humanos os mt-tsRNAs nos espermatozoides correlaciona-se com o IMC (índice de massa corporal) do pai, mostrando que o sobrepeso do pai dobra o risco de obesidade da prole e compromete a saúde metabólica, e que alterações epigenéticas são transferidas no momento da fertilização. (TOMAR et al., 2024¹⁰) Outra revisão não sistemática no banco de dados da PubMed revelou que os pais ou avôs que sofreram de restrição alimentar entre 9 a 12 predeterminam expectativa reduzida em crianças do sexo masculino, assim como aumento da mortalidade por diabetes, na segunda geração de descendentes desses avôs, o tabagismo precoce do avô por sua vez, está associado ao aumento IMC do neto, o IMC do pai também podem estar associados a diminuição do desenvolvimento fetal, assim diretamente ligado a taxa de nascimentos após a FIV (ORNELLAS et al., 2017¹¹).

No decorrer da técnica de FIV também podem ocorrer alterações significativas para a saúde do feto, resultados de modelos experimentais apontam a extensão da cultura de embriões pode levar a uma predisposição a doenças cardiovasculares, em camundongos machos, em contrapartida a transferência embrionária em estágios iniciais, podem contribuir para uma piora na saúde metabólica desses animais (ALJAHDALI et al., 2020¹²). Além disso, há evidências que a combinação entre a fertilização in vitro e o cultivo embrionário influencia significativamente os padrões de expressão gênica na placenta, um estudo comparativo revelou que, crianças fruto de FIV manifestam um dano oxidativo maior de DNA, respiração mitocondrial diminuída (que pode contribuir para doenças crônicas e degenerativas) e uma atividade glicólica aumentada, sugerindo uma maior probabilidade de desenvolver câncer ao longo da vida, reforçando ainda mais o estresse que o ambiente artificial pode causar na vida do indivíduo (HEE LEE et al., 2022¹³).

A consideração de fatores mutacionais relacionados à implantação embrionária também devem ser considerados, um estudo investigativo utilizou ensaio aprimorado de cromatina (ATAC-seq) para análise de desenvolvimento pré-implantação, revelando regiões amplamente acessíveis da cromatina nos embriões iniciais, com destaque a elementos cis-regulatórios e transponíveis, revelando que muitas regiões já estão abertas antes da ativação do genoma zigótico (ZGA) com maior incidência em promotores ricos em CpG e regiões distais hipometiladas, tornando grandes porções dessas regiões inacessíveis após a ZGA, que por sua vez se reorganiza deixando uma marca de histona não canônica H3K4me3 (ligada ao silenciamento do genoma), revelando assim uma reprogramação epigenética durante o desenvolvimento embrionário e fertilização in vitro. (WU J. et al., 2018¹⁴)

METODOLOGIA

Esse trabalho trata-se de um ensaio fundamentado em revisão teórica da. A referência foi realizada com dados Revistas, Pubmed Entre julho e setembro de 2025, priorizando estudos publicados nos últimos dez anos (2015–2025). Foram utilizados os descritores “epigenética”, “hereditariedade”, “reprodução humana”, “expressão gênica” e “transmissão intergeracional”, combinados com os operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos artigos em português e inglês, com acesso completo e revisados por pares. Foram excluídos estudos duplicados ou com foco exclusivo em modelos animais. Os textos selecionados foram lidos integralmente e analisados criticamente, sendo organizados por afinidade temática para embasar a construção argumentativa do ensaio. Por se tratar de um estudo teórico, não houve necessidade de aprovação por comitê de ética.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A compreensão dos fatores epigenéticos na fertilização *in vitro* ainda apresenta limitações no ponto de vista científico, por se tratar de uma questão multifatorial, as pesquisas tendem a evoluir em um ritmo diferente, exigindo um estudo amplo e complexo de diversas áreas. No entanto os avanços científicos evidenciam múltiplos fatores epigenéticos associados a saúde fetal e a técnica da fertilização.

Durante o ensaio, podemos compreender melhor como a metilação do DNA está diretamente ligada aos fatores ambientais e ao estilo de vida adotado pelos indivíduos, deixando claro como cada uma dessas interações podem implicar significativamente a prole e a herança genética dos população envolvida, seja ela provida de uma concepção natural ou não. Levando em consideração todas as implicações envolvidas na concepção por fertilização *in vitro* (FIV), é possível analisar a dimensão e complexidade dos mecanismos multifatoriais associados a técnica. Fatores externos como alimentação, pré-eclâmpsia, diabetes, tabagismo, uso de álcool e drogas, podem contribuir para surgimento de fatores epigenéticos e influenciar diretamente o desenvolvimento embrionário. Além disso, aspectos inerentes a própria técnica como o tempo de cultivo embrionário (prolongado ou antecipado), também podem impactar na saúde fetal.

CONCLUSÃO

Todas as implicações presentes no ensaio, nos leva a concluir que, os fatores epigenéticos presentes na fertilização *in vitro* apresentam grande complexidade e abrangência, dependendo não apenas de características genéticas e epigenéticas dos genitores, mas também de compreensão extra

fatorial dos parâmetros adotados na técnica de fertilização in vitro e dos processos de sua implementação, os quais estão intrinsecamente interligados, e não excludentes entre si. Além de compreender que a hereditariedade transpassa a concepção de que nos limitamos a características genéticas, o ensaio nos mostra que características adquiridas através do ambiente que estamos inseridos também podem culminar em impactos duradouros na expressão gênica quando associados a FIV, ainda que alguns desses efeitos tenham sido observados em concepção natural, os mecanismos moleculares envolvidos são igualmente relevante, favorecendo o surgimento de doenças como, câncer, obesidade, diabetes tipo 2, osteoporose, distúrbios neurodegenerativos, dermatite tópica, recém nascidos microssômico, doenças cardiovasculares, doenças crônicas degenerativas e até mesmo dano oxidativo no DNA maior.

REFERÊNCIAS

- Aljahdali A, Airina RKRI, Velazquez MA, Sheth B, Wallen K, Osmond C et al. The duration of embryo culture after mouse IVF differentially affects cardiovascular and metabolic health in male offspring. *Hum Reprod.* 2020 Nov 1;35(11):2497-2514. doi: 10.1093/humrep/deaa205. PMID: 33020802; PMCID: PMC7603862.
- Beelen NJ, Vohra J, Verdonshot JAJ. Basic principles of genetics and genetic counselling. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2025 May-Jun;25(3):177-184. doi: 10.1016/j.ipej.2025.05.002. Epub 2025 May 27. PMID: 40441529; PMCID: PMC12266215.
- Cunningham G, Gant FN, Leveno JK, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics.* 21st ed. United States of America: McGRAW-HILL, Medical Publishing Division, 1819 páginas, 2001.
- Denis Nobre; Conrad Waddington. A origem da epigenética. *J Exp Biol*, 15 de março de 2015; 218 (6): 816–818.
- FANTAPPIE, Marcelo. Epigenética e memória celular. *Revista carbono*, v. 3, p. 1-5, 2013.
- Ho SM, Johnson A, Tarapore P, Janakiram V, Zhang X, Leung YK. Environmental epigenetics and its implication on disease risk and health outcomes. *ILAR J.* 2012;53(3-4):289-305. doi: 10.1093/ilar.53.3-4.289. Erratum in: *ILAR J.* 2017 Dec 15;58(3):413. doi: 10.1093/ilar/ilx029. PMID: 23744968; PMCID: PMC4021822.
- la Torre A, Lo Vecchio F, Greco A. Epigenetic Mechanisms of Aging and Aging-Associated Diseases. *Cells.* 2023 Apr 14;12(8):1163. doi: 10.3390/cells12081163. PMID: 37190071; PMCID: PMC10136616.
- Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2019 May 7;29(5):1028-1044. doi: 10.1016/j.cmet.2019.03.009. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30982733; PMCID: PMC6509280.
- Nedoszytko B, Reszka E, Gutowska-Owsiak D, Trzeciak M, Lange M, Jarczak J, Niedozytko M, Jablonska E, Romantowski J, Strapagiel D, Skokowski J, Siekierzycka A, Nowicki RJ, Dobrucki IT, Zaryczanska A, Kalinowski L. Genetic and Epigenetic Aspects of Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 4;21(18):6484. doi: 10.3390/ijms21186484. PMID: 32899887; PMCID: PMC7554821.

Ornellas F, Carapeto PV, Mandarin-de-Lacerda CA, Aguila MB. 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.

Recillas-Targa F. Cancer Epigenetics: An Overview. *Arch Med Res*. 2022 Dec;53(8):732-740. doi: 10.1016/j.arcmed.2022.11.003. Epub 2022 Nov 18. PMID: 36411173.

Seok Hee Lee, Xiaowei Liu, David Jimenez-Morales, Paolo F Rinaudo (2022) Murine blastocysts generated by in vitro fertilization show increased Warburg metabolism and altered lactate production *eLife* 11:e79153

Tomar A, Gomez-Velazquez M, Gerlini R, Comas-Armangué G, Makharadze L, Kolbe T, Boersma A, Dahlhoff M, Burgstaller JP, Lassi M, Darr J, Toppari J, Virtanen H, Kühnapfel A, Scholz M, Landgraf K, Kiess W, Vogel M, Gailus-Durner V, Fuchs H, Marschall S, Hrabě de Angelis M, Kotaja N, Körner A, Teperino R. Epigenetic inheritance of diet-induced and sperm-borne mitochondrial RNAs. *Nature*. 2024 Jun;630(8017):720-727. doi: 10.1038/s41586-024-07472-3. Epub 2024 Jun 5. PMID: 38839949; PMCID: PMC11186758.

Wu J, Xu J, Liu B, Yao G, Wang P, Lin Z, Huang B, Wang X, Li T, Shi S, Zhang N, Duan F, Ming J, Zhang X, Niu W, Song W, Jin H, Guo Y, Dai S, Hu L, Fang L, Wang Q, Li Y, Li W, Na J, Xie W, Sun Y. Chromatin analysis in human early development reveals epigenetic transition during ZGA. *Nature*. 2018 May;557(7704):256-260. doi: 10.1038/s41586-018-0080-8. Epub 2018 May 2. Erratum in: *Nature*. 2018 Aug;560(7718):E27. doi: 10.1038/s41586-018-0267-z. PMID: 29720659.