



## ARTIGO DE REVISÃO

EXERCÍCIO FÍSICO, EPIGENÉTICA E SISTEMA NERVOSO CENTRAL:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA

## Physical exercise, epigenetics, and the central nervous system: integrative review

ISSN: 2178-7514

Lucas de Alvarenga Furtado<sup>1</sup>; André Katayama Yamada<sup>1</sup>; Liebert Bernardes Carvalho<sup>1</sup>; Aline Pertile Remor<sup>2</sup>;  
Cintia Elisabeth Gomez Limia<sup>3</sup>; Alexandre Luciano Paiva<sup>1</sup>; Rodrigo Augusto da Silva<sup>1,4</sup>

Vol. 17 | Nº. 3 | Ano 2025

## RESUMO

**Introdução:** A epigenética representa um campo emergente na neurociência que investiga como fatores ambientais, como o exercício físico, modulam a expressão gênica sem alterar a sequência do DNA. Evidências sugerem que o exercício físico influencia positivamente a plasticidade sináptica, a neurogênese e a função cognitiva por meio de mecanismos epigenéticos no sistema nervoso central (SNC). **Objetivo:** Esta revisão integrativa teve como objetivo analisar os efeitos epigenéticos do exercício físico sobre o SNC, destacando alterações moleculares, regiões cerebrais envolvidas e possíveis implicações terapêuticas. **Métodos:** Foi realizada uma busca sistemática nas bases PubMed, Lilacs e Scielo, com os descritores “exercise”, “epigenetics” e “central nervous system”. Foram incluídos artigos publicados entre 2020 e 2025, que abordassem os efeitos epigenéticos do exercício no SNC em modelos animais e humanos. Após os critérios de elegibilidade, 21 estudos foram selecionados para análise. **Resultados:** Os estudos utilizados foram de natureza pré-clínica/ experimental. Os achados demonstram que o exercício físico promove alterações epigenéticas relevantes, como metilação e desmetilação do DNA, acetilação de histonas, regulação de miRNAs e modulação de enzimas como TET3 e FTO. Tais alterações foram observadas em regiões como hipocampo, córtex pré-frontal, hipotálamo e córtex motor, influenciando genes como BDNF, IGF-1 e VEGF. Os efeitos foram relacionados à melhora da plasticidade sináptica, função cognitiva, neurogênese e resposta ao estresse. **Conclusão:** O exercício físico configura-se como uma intervenção não farmacológica promissora na modulação epigenética do SNC, com implicações terapêuticas potenciais para prevenção e tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos e neurodegenerativos.

**Palavras-chave:** BDNF, epigenética, exercício físico, neurogênese, plasticidade neuronal, sistema nervoso central.

## ABSTRACT

**Introduction:** Epigenetics represents an emerging field in neuroscience that investigates how environmental factors, such as physical exercise, modulate gene expression without altering the DNA sequence. Evidence suggests that physical exercise positively influences synaptic plasticity, neurogenesis, and cognitive function through epigenetic mechanisms in the central nervous system (CNS). **Objective:** This integrative review aimed to analyze the epigenetic effects of physical exercise on the CNS, highlighting molecular changes, brain regions involved, and possible therapeutic implications. **Methods:** A systematic search was conducted in PubMed, Lilacs, and Scielo databases using the descriptors “exercise,” “epigenetics,” and “central nervous system.” Articles published between 2020 and 2025 addressing the epigenetic effects of exercise on the CNS in both animal and human models were included. After applying eligibility criteria, 21 studies were selected for analysis. **Results:** The studies included were of a preclinical/ experimental nature. Findings demonstrate that physical exercise promotes relevant epigenetic changes, such as DNA methylation and demethylation, histone acetylation, regulation of miRNAs, and modulation of enzymes such as TET3 and FTO. These changes were observed in regions such as the hippocampus, prefrontal cortex, hypothalamus, and motor cortex, influencing genes such as BDNF, IGF-1, and VEGF. The effects were associated with improvements in synaptic plasticity, cognitive function, neurogenesis, and stress response. **Conclusion:** Physical exercise stands out as a promising non-pharmacological intervention in the epigenetic modulation of the CNS, with potential therapeutic implications for the prevention and treatment of neuropsychiatric and neurodegenerative disorders.

**Keywords:** BDNF, epigenetics, physical exercise, neurogenesis, neuronal plasticity, central nervous system.

1. Universidade de Taubaté (UNITAU), Taubaté, SP, Brasil
2. UNOESC campus II, Joaçaba, SC, Brasil
3. Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil
4. Universidade Paulista (UNIP), São Paulo, SP, Brasil

## Autor de correspondência

Lucas de Alvarenga Furtado

lucasdefurtado.nutri@gmail.com

## INTRODUÇÃO

Ao longo do tempo, a prática de exercício físico passou por inúmeras alterações, buscando se adaptar aos diferentes estilos de vida resultantes das transformações científicas e tecnológicas<sup>(1)</sup>. Nas últimas décadas, observa-se um aumento expressivo dos níveis de estresse e ansiedade em populações de países desenvolvidos e em desenvolvimento, intensificado pelo ritmo acelerado de vida, demandas laborais, sobrecarga de informações e, mais recentemente, por eventos globais como a pandemia de COVID-19. Nesse contexto, a prática regular de exercício físico tem recebido atenção crescente como estratégia não farmacológica para o manejo desses transtornos, uma vez que promove adaptações fisiológicas e neuroquímicas capazes de modular o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, reduzir a liberação de cortisol e aumentar a produção de neurotransmissores e hormônios relacionados ao bem-estar, como serotonina, dopamina, endorfinas, ocitocina e BDNF. Esses efeitos contribuem para a melhora do humor, redução da tensão e maior resiliência psicológica, reforçando o papel do exercício físico como ferramenta eficaz na prevenção e no tratamento auxiliar de condições relacionadas ao estresse e à ansiedade<sup>(1-5)</sup>. Atualmente, podemos classificar o exercício físico como qualquer atividade estruturada, repetitiva e realizada de forma proposital a qual produz movimentos corporais resultando em um maior dispêndio de energia pelos músculos<sup>(6)</sup>.

O exercício físico exerce influência sobre todos os sistemas do organismo, sendo um fator fundamental para a melhoria da qualidade de vida. Seus efeitos benéficos sobre fatores de risco cardiovascular (pressão arterial, perfil lipídico), controle da glicemia e aumento da densidade mineral óssea são amplamente reconhecidos, contribuindo para prevenir ou retardar a progressão de alterações associadas ao envelhecimento, como sarcopenia, osteopenia ou osteoporose, declínio cardiorrespiratório, rigidez arterial, resistência à insulina e processos inflamatórios crônicos de baixo grau<sup>(7-9)</sup>. No que diz respeito ao Sistema Nervoso Central (SNC), a prática regular induz inúmeras adaptações moleculares e neuronais, promovendo a redução da ansiedade e depressão pela liberação de substâncias como serotonina, dopamina, noradrenalina, endorfinas e ocitocina, além do aumento do BDNF, todos envolvidos na regulação do humor, no aumento da motivação, na sensação de prazer e bem-estar, bem como na melhoria da plasticidade neuronal e da saúde mental como um todo<sup>(10,11)</sup>. Como consequência, promove a melhora na função cognitiva e a redução do estresse oxidativo pelo aumento da atividade de substâncias antioxidantes<sup>(12)</sup>. Por essas razões, o exercício físico é considerado, atualmente, como uma importante estratégia para prevenir ou promover a recuperação dos pacientes portadores de doenças neurodegenerativas que se caracterizam por seu caráter multifatorial de interações entre diversos fatores ambientais, genéticos e epigenéticos<sup>(13,14)</sup>.

O papel biológico dos mecanismos epigenéticos nas diferentes fases do desenvolvimento cerebral foi alvo de inúmeras pesquisas que comprovaram seu papel essencial na neurogênese hipocampal pela ativação e/ou inativação de uma complexa rede de sinalização celular, durante a diferenciação de células-tronco neuronais (CTN)<sup>(15-17)</sup>. Em processos celulares básicos, como a plasticidade sináptica, e processos mais complexos, como a aprendizagem e a memória, estão associados principalmente à regulação da expressão gênica de importantes genes relacionados à plasticidade sináptica e aos mecanismos moleculares da aquisição de memória como, por exemplo, o Fator Neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) e o receptor de glutamato 1 (GLUR1)<sup>(17,18)</sup>.

### Mecanismos de regulação epigenética

O termo epigenética foi introduzido inicialmente por Conrad H. Waddington, em artigo original datado de 1942 e recentemente reimpresso pelo *International Journal of Epidemiology*, para descrever as interações existentes entre os genes e o ambiente que resultam na expressão do fenótipo<sup>(19-21)</sup>. Esta definição abrangente vem sendo modificada ao longo dos anos e atualmente é aceita como o estudo das alterações na regulação gênica herdada mitótica e/ou meioticamente, as quais não envolvem mudanças na sequência de DNA. Os mecanismos epigenéticos não atuam de forma independente; mas sim de maneira integrada. Sua maquinaria epigenética pode ser alvo na modificação da estrutura da cromatina

no DNA<sup>(22)</sup> além de induzir modificações pós-traducionais em histonas, alterar o posicionamento dos nucleossomos<sup>(23)</sup> e promover a degradação ou inativação do RNA mensageiros (RNAm) pela ação dos micros RNA(miRNA)<sup>(24)</sup>. Entre os principais mecanismos de regulação epigenética, destacamos as modificações químicas no DNA, como a metilação e hidroximetilação de citosinas e as modificações pós-traducional das histonas como a acetilação, metilação, fosforilação, poli-ADP ribosilação, ubiquitinação, desaminação, sumoilação e isomerização de prolina, entre outras<sup>(25)</sup>.

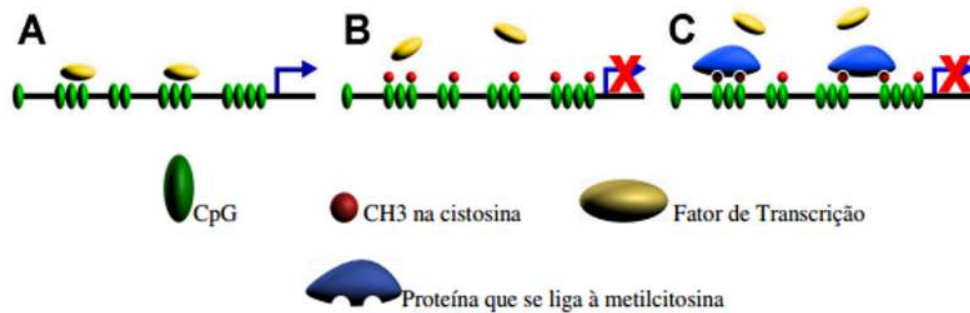
Em organismos eucariotos, a metilação do DNA é a principal e mais bem caracterizada forma de alteração epigenética, que consiste na adição covalente de um grupamento metil (CH<sub>3</sub>), pelas enzimas DNA metiltransferases (DNMTs), doado pelo substrato S-adenosilmetionina (SAM), ao carbono 5' de uma citosina que geralmente precede uma guanina (dinucleotídeo CpG, Citosina-fosfato-Guanina), formando a 5-metil citosina (5-meC)<sup>(26)</sup>. A metilação dos dinucleotídeos CpG está localizada em regiões promotoras ou no primeiro éxon de genes funcionais, podendo modular e/ou silenciar a expressão gênica de forma direta ou indireta<sup>(27)</sup>.

No mecanismo direto, a metilação nos CpGs altera a acessibilidade do DNA aos fatores de transcrição. O mecanismo indireto de regulação gênica é mediado pela ação de proteínas MeCP2 que possuem afinidade e reconhecem a 5meC em ilhas CpG, bloqueando assim a ligação

## Exercício físico, epigenética e sistema nervoso central

dos fatores de transcrição. O mecanismo indireto ainda envolver proteínas que formam complexos com as enzimas histonas desacetilases (HDACs) e enzimas remodeladoras da cromatina (Sin3

e mi-2), que estão envolvidas na estabilização da estrutura da heterocromatina, silenciando a expressão gênica (Figura 1)<sup>(27)</sup>.



**Figura 1.** Mecanismo de regulação da transcrição gênica pela metilação de DNA. (A) Região promotora desmetilada permitindo a ligação dos fatores de transcrição, (B) Metilação impedindo a ligação dos fatores de transcrição e (C) Bloqueio da ligação dos fatores de transcrição na região promotora pela ação das proteínas que se ligam à metilcitosina em ilhas CpG (mCpGs). Fonte modificada de: (28)

Em mamíferos, foram identificados cinco membros da família das enzimas DNMTs, divididos em dois grupos. Por um lado, as DNMT1 e DNMT2 são responsáveis pela manutenção do padrão epigenético, preservando os padrões de metilação do DNA durante a replicação. Isso ocorre devido à alta afinidade dessas enzimas pelas fitas de DNA hemimetilado, trata-se de apenas uma das fitas da dupla hélice que apresenta grupos metil ligados a citosinas (normalmente na posição 5 da citosina, em dinucleotídeos CpG), copiando assim o padrão de metilação original. Acredita-se que essas enzimas sejam constitutivamente expressas em células em proliferação e em tecidos somáticos, estando estreitamente relacionadas à forquilha de replicação durante a fase S do ciclo celular<sup>(29)</sup>. Por outro lado, as DNMT3A, 3B e 3L, classificadas como o grupo das DNMTs de novo, responsáveis pela ocorrência das ondas sequenciais de metilação

de novo em regiões do genoma sem nenhuma indicação prévia de metilação<sup>(28)</sup>. A metilação de novo é iniciada pelas DNMTs3A e 3B, tendo a proteína DNMT3L atuando como cofator<sup>(30)</sup> interagindo diretamente com as DNMTs 3A e 3B para estimular a atividade de metilação<sup>(31-33)</sup>, sem se ligar diretamente à molécula de DNA. Apesar de não ter atividade enzimática, também é capaz de induzir a metilação de novo ao reconhecer a cauda da histona 3 (H3) metilada na lisina<sup>(33)</sup>.

Em contrapartida, o padrão de metilação do DNA pode ser modificado por diferentes processos de desmetilação, tanto passivamente, devido à inibição da atividade da DNMT de manutenção, ou, por processo ativo quando a 5-metilcitosina é removida de forma enzimática. Embora o mecanismo de metilação do DNA e suas respectivas enzimas estejam relativamente bem documentados na literatura, o mesmo não ocorre com o processo de desmetilação do DNA<sup>(34)</sup>. Neste sentido, os estudos

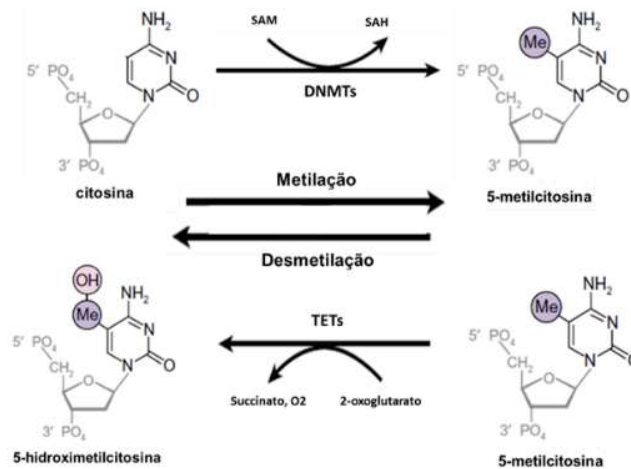
apontam para uma família de enzimas dioxigenases dependentes de 2-oxoglutarato e Fe (II) nomeadas proteínas de translocação TET (TET- ten-eleven-translocation), composta por 3 membros: TET1, 2 e 3<sup>(35)</sup>. As proteínas TET1 e TET2 são principalmente identificadas em células-tronco embrionárias (CTE), onde modulam a expressão de genes relacionados à pluripotência<sup>(36)</sup> enquanto TET2 e TET3 também podem ser expressas em outros tecidos.

Estudos demonstram que estas proteínas seriam capazes de oxidar a citosina metilada (5-meC) e catalisar a conversão da 5meC em 5-hidroximetilcitosina (5-hmeC). Acredita-se que a base 5-hmeC possa mediar a desmetilação do DNA de forma passiva reduzindo a afinidade da DNMT1 pela 5-hmeC e promovendo a perda das marcas epigenéticas ao longo da replicação ou de forma ativa como produto intermediário<sup>(37,38)</sup>. Ambos os processos desempenham um papel importante na regulação epigenética, uma vez que nos processos ativos a oxidação da 5-hmeC forma também os produtos intermediários 5-formilcitosina (5-fC) e 5-carboxilcitosina (5-caC), para serem posteriormente reconhecidos e eliminados por glicólise ou pela maquinaria de reparo<sup>(38,39)</sup>.

No entanto, apesar destes estudos descreverem o envolvimento de ambos os processos, outras pesquisas sugerem que vias ou mecanismos alternativos também podem atuar em associação as enzimas TET na regulação da dinâmica dos eventos de desmetilação. No caso

da desmetilação ativa, além da atividade das TETs, tem sido sugerido um papel importante para a enzima timina DNA glicosilase (TDG). Outro caminho possível envolve a ação das enzimas AID/APOBEC (activation-induced deaminase / apolipoprotein B mRNA editing enzyme)<sup>(40)</sup>, ou a desmetilação por deaminação seguida pela via de reparo por excisão de base (BER)<sup>(38)</sup>. Contudo, os estudos concordam que a adição do grupamento hidroxila na 5-meC é um pré-requisito indispensável para os processos subsequentes de desmetilação do DNA (41) (Figura 2). O hidroximetil é um grupamento polar que devido as forças iônicas, faz com que a citosina metilada fique distante da estrutura duplex de DNA, criando uma cavidade polar, que facilita a interação do DNA com as moléculas de água. Essa interação causa modificações geométricas na estrutura da molécula do DNA que diminuem a rigidez ao redor da conformação do eixo helicoidal local, aumentando a abertura da molécula de DNA ativando a expressão gênica pela desestabilização da estrutura do DNA que, assim, permite o acesso da maquinaria transcricional aos seus respectivos sítios de início de transcrição<sup>(39,42,43)</sup>. Embora em todos os mecanismos a maquinaria de reparo BER participe no passo final da desmetilação, tanto as enzimas específicas quanto os intermediários químicos formados durante a desmetilação do DNA ainda não foram completamente elucidados<sup>(40)</sup>.

## Exercício físico, epigenética e sistema nervoso central



**Figura 2: Mecanismo de regulação da metilação do DNA.** O esquema representa a transferência do grupo metil à citosina pela ação das DNA metiltransferases (acima). Hidroximetilação da 5mC catalisada pelas enzimas TETs para iniciar o processo de metilação. Fonte: Adaptado de (38)

Atuando intimamente ligada à metilação do DNA, temos as modificações pós-traducionais em histonas, que podem interferir na condensação da cromatina e no posicionamento dos nucleossomos, devido aos eventos de acetilação, de natureza transitória e pela metilação, marca celular de longa duração<sup>(44)</sup>. Neste sentido, as histonas desempenham um papel estrutural pela interação com o DNA e organização da cromatina em subunidades repetitivas nomeadas nucleossomos. Apenas 4 proteínas histonas têm sido descritas na formação octamérica do nucleossomo, sendo as histonas H2A, H2B, H3 e H4<sup>(45)</sup>. A dinâmica de acetilação é guiada pela ação das enzimas histonas acetiltransferases (HAT) e histonas desacetilases (HDACs), enquanto a metilação pelas histonas metiltransferases (HMT) e histonas desmetilases (DMH), a maioria identificadas no SNC<sup>(44,46,47)</sup>.

A adição do grupo acetil nos resíduos de lisina (K), catalisada pelas enzimas HATs, na

cauda N-Terminal das histonas, é responsável pela neutralização da carga positiva nos resíduos de lisina, enfraquecendo as interações eletrostáticas entre as histonas e o esqueleto de fosfato do DNA, descondensando a estrutura da cromatina (eucromatina) permitindo que a maquinaria de transcrição reconheça os sítios específicos e aconteça a ativação da expressão gênica<sup>(46,47)</sup>. Por outro lado, a adição do grupo metil catalisada pelas enzimas HMTs na cauda N-terminal das histonas, pode promover tanto a ativação quanto a repressão da gênica, sendo dependente do tipo de aminoácido modificado e pela quantidade de modificações (trimetilada, dimetilada ou monometilada), estando as marcas de metilação em histonas H3K4, H3K36 e H3K79 relacionadas à ativação gênica, enquanto as marcas H3K9, H3K27 e H4K20 promovem o silenciamento gênico<sup>(46,48,49)</sup>. Estas modificações, em combinação com os eventos de metilação e hidroxilação do DNA, são os principais mecanismos epigenéticos

que modulam a expressão gênica de genes envolvidos em diversos processos incluindo os processos cognitivos, formação e plasticidade sináptica no SNC<sup>(49-51)</sup>. Assim, este estudo tem como objetivo compreender a influência do exercício físico e os mecanismos epigenéticos sobre o sistema nervoso central.

### Processos cognitivos e Epigenética

O aprendizado e a memória são fenômenos que estão intimamente relacionados, porém apresentam mecanismos neurais distintos. O aprendizado pode ser definido como um processo de aquisição e elaboração de uma informação, mecanismo complexo que ocorre lentamente e reflete em um comportamento subsequente<sup>(52)</sup>. Enquanto a memória compreende a habilidade de recordar experiências passadas e pode variar de acordo com sua especificidade (declarativa ou procedural) ou duração (memória de trabalho e memória de curta ou longa duração)<sup>(53-56)</sup>. O processo de formação de memória resulta do trabalho conjunto entre diversas estruturas cerebrais, sendo o hipocampo, a amígdala e regiões adjacentes corticais (as quais fazem parte do giro para-hipocampal), usualmente definidas como estruturas do lobo temporal medial (LTM), essenciais para a formação (codificação), manutenção (consolidação para armazenamento a longo prazo) e recuperação (evocação) de memórias<sup>(55,57)</sup>.

As memórias de curta duração e de trabalho são dependentes da atividade de neurônios corticais os quais são modulados por

estímulos dopaminérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos e colinérgicos do córtex pré-frontal<sup>(55)</sup>. O processamento ocorre pelo córtex pré-frontal devido a suas conexões com a amígdala basolateral e hipocampo e depende fundamentalmente da atividade elétrica dos neurônios do córtex pré-frontal e da liberação de neurotransmissores, como acetilcolina e dopamina sobre proteínas receptoras dos neurônios<sup>(58)</sup> por outro lado, a memória de longa duração é armazenada em diferentes regiões do neo-córtex (não identificada na estrutura LTM) e necessita da reativação das regiões neo-corticais, onde as informações foram inicialmente processadas e armazenadas<sup>(55,59)</sup>. Embora os processos de formação de memória apresentem mecanismos distintos, estes estão intimamente conectados e compartilham, em parte, os mecanismos moleculares responsáveis pela codificação, consolidação, armazenamento e recuperação de memórias<sup>(60)</sup>.

Nas últimas décadas, diversos estudos têm demonstrando que o controle da expressão gênica pela metilação do DNA e remodelamento da cromatina são importantes moduladores das vias de sinalização neural envolvidas na plasticidade sináptica e nos processos cognitivos<sup>(61,62)</sup>. Além dos mecanismos epigenéticos, temos ainda o papel da proteína nuclear CBP (cAMP response element-binding protein (CREB)-binding) na co-ativação transcricional. Esta proteína, por modular os níveis de acetilação de histonas devido a sua atividade intrínseca de

histona acetiltransferase, tem sido amplamente estudada na plasticidade sináptica e nos processos cognitivos de aprendizado e memória<sup>(50,51)</sup>. Eventos moleculares pré e pós-sinápticos como o aumento na liberação de neurotransmissores (inibitórios ou excitatórios) e da expressão de receptores em neurônios pós-sinápticos resultam na ativação de uma cascata de sinalização que temporariamente ou permanentemente modulam os padrões específicos na expressão gênica<sup>(63,64)</sup>. Diferentes vias estão associadas aos mecanismos de processamento da memória. Entretanto, uma das vias mais estudadas é a ativação do fator de transcrição nuclear CREB (proteína de ligação ao elemento responsivo ao AMP cíclico), que ocorre via MAPK, ERK e a proteína quinase dependente de cálcio  $Ca^{2+}$ /calmodulina (CaMK). Essa via é responsável pela ativação imediata dos genes c-fos e c-jun, além do fator neurotrófico BDNF, todos envolvidos na sobrevivência neuronal, no crescimento dendrítico e no desenvolvimento de sinapses excitatórias e inibitórias<sup>(63,65)</sup>. Em especial, o gene BDNF que desenvolve um papel central no processo de consolidação da memória, modulando o número e a forma das espinhas dendríticas, estruturas essenciais para o armazenamento da memória de longa duração; sendo assim a correta regulação da transcrição que seria um processo crítico para o controle da ativação/inativação dos diferentes genes envolvidos neste processo pelas células neurais<sup>(66,67)</sup>.

Nesse sentido diversos trabalhos têm analisado a relação da metilação do DNA em

genes específicos e a acetilação e/ou metilação de histonas com os processos cognitivos e plasticidade sináptica<sup>(68)</sup>. O aumento na acetilação da H3 no hipocampo foi a primeira marca epigenética demonstrada na formação da memória de aprendizado por medo condicionado, essencial na formação e consolidação da memória por diminuir o potencial de longa duração (LTP)<sup>(51,69)</sup>; enquanto que a redução na acetilação promove um déficit na memória, por regular negativamente a plasticidade sináptica<sup>(70)</sup>. Teorias baseadas em estudos recentes têm discutido a existência de um código de modificações de histonas, onde tipos específicos de memórias estão associados a padrões específicos de modificações nas histonas<sup>(71,72)</sup>.

Outra alteração epigenética que vem ganhando importante destaque nos processos de aprendizagem é a metilação do DNA. Neste sentido, estudos têm demonstrado que animais nocaute para as enzimas, DNMT1 e DNMT3A apresentam dificuldades na aquisição da memória pelo LTP, no aprendizado espacial e na consolidação da memória, indicando que as DNMTs seriam necessárias para os processos cognitivos<sup>(73)</sup>. Além disso, estudos têm mostrado que os promotores dos fatores BDNF e RELN (Reelin), genes implicados na plasticidade sináptica, apresentaram uma mudança drástica no status de metilação em resposta a inibição destas enzimas, bloqueando o potencial de LPT<sup>(69,74)</sup>. A regulação e função das DNMTs em neurônios pós-mitóticos diferenciados ainda é pouco conhecida, contudo, relatos na literatura têm mostrado que sua expressão

pode ser aumentada por diferentes fatores, como derrota social<sup>(75)</sup>, footshocks<sup>(76)</sup> até mesmo pouco cuidado materno, regulando negativamente a expressão de genes envolvidos principalmente na sobrevivência e proliferação neuronal, plasticidade sináptica e consolidação da memória<sup>(69,76,77)</sup>. Estes resultados comprovam a importância das DNMTs na modulação da plasticidade sináptica e no processo de formação da memória<sup>(78,79)</sup>.

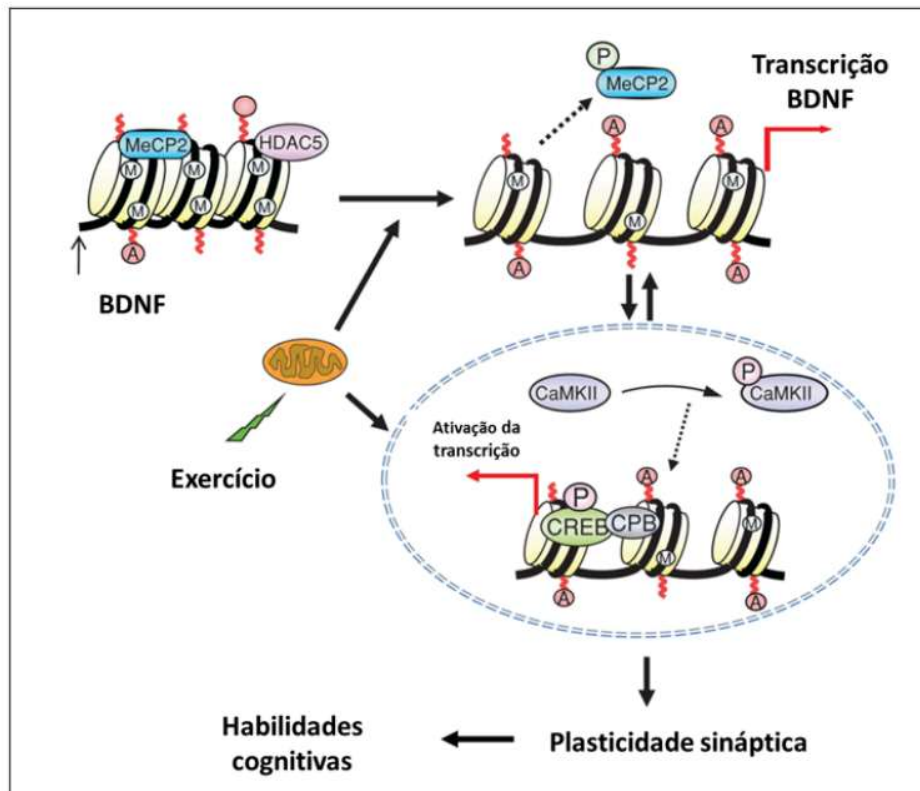
### Hipocampo, Epigenética e Exercício físico

Nos últimos anos houve um grande interesse em elucidar os mecanismos epigenéticos associados ao exercício físico concomitante aos avanços sobre o papel da metilação do DNA e o remodelamento da cromatina no controle da regulação transcricional de genes que participam de forma ativa nas funções cognitivas<sup>(80,81)</sup>. Acredita-se que a melhora nos processos de formação da memória e aprendizado, promovidas pela prática regular do exercício físico, se deva em parte pela indução da expressão gênica de BDNF, Fgf2 (fibroblast factor 2), IGF-1 (insuline-like growth factor 1) principalmente no hipocampo<sup>(82-84)</sup>.

A melhora na plasticidade sináptica no hipocampo também é dependente do

processamento do BDNF, catalisado pelo ativador de plasminogênio tecidual (t-PA) o qual estaria promovendo a ativação do precursor do BDNF (proBDNF)<sup>(85)</sup>. Deste modo o BDNF maduro, quando associado ao seu receptor tirosina quinase B (TrkB), ativa as vias de sinalização dependente da fosfolipase C (PLC) e quinase II dependente de cálcio calmodulina (CaMKII), que por sua vez aumentam os níveis de Sinapsin 1 e ativação das Proteínas-quinase ativadas por mitógenos (MAPKs). Estas vias, em combinação, aumentam os níveis de neurotransmissores que serão liberados para induzir a sinalização sináptica<sup>(79)</sup>.

Pós-sinapse, o BDNF, o receptor de glutamato NMDA (N-metil D-Aspartato) e CaMKII ativam a cascata de fosforilação das vias MAPKs que levam a um incremento da expressão e fosforilação do fator de transcrição CREB, e quando associado à proteína de ligação CBP<sup>(68,81,86)</sup> formam um complexo com atividade acetiltransferase que induz a transcrição do BDNF e outros genes envolvidos com a plasticidade sináptica no hipocampo também necessários para formação da memória a longo prazo (Figura 3)<sup>(18,82,87,88)</sup>.



**Figura 3.** Modulação epigenética na região promotora do BDNF e regulação da expressão gênica e induzido pelo exercício físico. Estes mecanismos levam a ativação da plasticidade sináptica e dos processos cognitivos. Fonte: Modificado de (81)

## METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa da literatura com o objetivo de compreender os efeitos do exercício físico e seus mecanismos epigenéticos sobre o sistema nervoso central, a partir de uma busca sistematizada.

### Estratégia da Pesquisa

Para a formulação da questão de pesquisa, utilizou-se a estratégia PICO, que permite construir uma pergunta bem estruturada e possibilita a definição adequada das evidências nas bases de dados.

Para o levantamento dos artigos, foi realizada busca nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO, no período compreendido entre abril e maio de 2025. Os descritores utilizados foram traduzidos para o inglês e incluíram as palavras-chave “epigenetic” (epigenética), “central nervous system” (sistema nervoso central) e “exercise” (exercício), combinadas com o operador booleano “AND”.

### Crerios de inclusão

Foram incluídos artigos que avaliaram os efeitos do exercício físico sobre o sistema nervoso central, com foco na influência de

mecanismos epigenéticos, como metilação do DNA, RNAs não codificantes e acetilação de histonas. Foram considerados estudos pré-clínicos, observacionais e revisões de literatura.

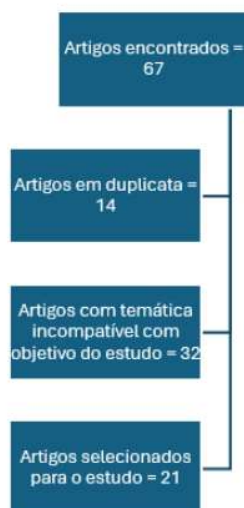
### Critérios de exclusão

Foram excluídos artigos não disponíveis para leitura, publicados há mais de cinco anos, redigidos em línguas não selecionadas para esta pesquisa, resumos de anais de congressos, guidelines e aqueles cuja temática era incompatível com o objetivo do estudo.

## RESULTADOS

### Pesquisa bibliográfica

Considerando a especificidade do tema, foram selecionados artigos publicados nos últimos cinco anos e disponíveis para leitura completa. Foram encontrados 67 artigos, dos quais 14 foram excluídos por duplicidade e 32 por apresentarem temáticas incompatíveis com o objetivo do estudo. Ao final, 21 artigos foram selecionados para a revisão. (Figura 1)



**Figura 4** – Fluxograma de processo de seleção dos artigos selecionados para o estudo.

### Características dos estudos

As principais características e os achados dos estudos incluídos nesta revisão integrativa da literatura estão apresentados na Tabela 1. A maioria dos estudos encontrados foi de natureza pré-clínica/experimental ( $n = 11$ ), seguida por revisões de literatura ( $n = 8$ ), um estudo exclusivamente experimental ( $n = 1$ ) e um estudo observacional retrospectivo transversal ( $n = 1$ ).

Os estudos incluídos nesta revisão avaliaram diferentes alterações epigenéticas induzidas pelo exercício físico em distintas fases da vida, como infância, fase adulta e envelhecimento, além de analisarem a expressão de diferentes genes. Também foram investigadas diversas regiões cerebrais, como o córtex pré-frontal medial<sup>(89)</sup>, o hipocampo<sup>(90-92)</sup>, o hipotálamo<sup>(93)</sup> e a medula em casos de lesão medular<sup>(94)</sup>. Além disso,

foram observadas alterações no eixo hipotálamo-adrenal-hipofisário<sup>(95)</sup> e alterações epigenéticas na célula ganglionar da retina visando a regeneração funcional de axônios e a restauração visual em camundongos com lesão no nervo óptico<sup>(96)</sup>.

Entre as alterações epigenéticas identificadas, destacam-se o conjunto abrangente de dados do transcriptoma<sup>(90)</sup>, a metilação do DNA<sup>(96-99)</sup>, as modificações de histonas<sup>(97)</sup>, os miRNAs<sup>(93)</sup>, a atuação da enzima desmetilase TET3<sup>(96)</sup> e a expressão da enzima desmetilase FTO (Liu et al., 2022).

Foram demonstrados os benefícios da atividade física na função cognitiva<sup>(100)</sup>, na plasticidade sináptica e na formação de memória<sup>(101)</sup>, além de sua atuação na prevenção e/ou tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos e condições relacionadas ao envelhecimento, como transtornos neuropsiquiátricos<sup>(102)</sup>, esclerose lateral amiotrófica (ELA)<sup>(95)</sup>, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, entre outros<sup>(97,101,102)</sup>. Além disso, foram investigados os efeitos terapêuticos do exercício físico sobre a expressão gênica no cérebro de ratos adultos<sup>(100)</sup>.

Como resultado, os exercícios em esteira reduziram comportamentos semelhantes à ansiedade e restauraram os níveis de RNA m6A no cérebro, promovendo a melhora das atividades corticais<sup>(89)</sup>. Corroborando esses resultados, outro estudo demonstrou que o exercício de longa duração modulou diversos genes, observando-se um aumento significativo dos níveis de m6A no hipocampo e no hipotálamo, além de uma redução na expressão do gene FTO no grupo submetido ao exercício<sup>(91)</sup>. Esses achados indicam que o exercício físico pode elevar os níveis de

transcritos marcados com m6A, favorecendo benefícios tanto nas atividades corticais quanto nas funções do hipocampo e do hipotálamo.

Em outro estudo, os camundongos submetidos a 10 dias de corrida em esteira (TR10) apresentaram uma redução significativa nos comportamentos relacionados à ansiedade e à dor craniofacial induzidos pelo estresse por derrota social. Por outro lado, o grupo exposto a apenas 2 dias de exercício (TR2) mostrou efeitos limitados, com aumento da dor na fase inicial do teste de formalina<sup>(103)</sup>.

No músculo esquelético, cérebro e coração, o exercício físico induziu alterações na metilação do DNA, regulando a expressão gênica, como observado no promotor do gene BDNF<sup>(93)</sup>. Além disso, foi identificado um efeito sobre os níveis de m6A no cérebro, mediado pela biossíntese hepática de SAM, influenciando comportamentos semelhantes à ansiedade e a atividade neural<sup>(93)</sup>. A mesma revisão relatou que as enzimas HDAC2 e HDAC3 estão envolvidas na promoção da expressão do BDNF, melhorando a função cognitiva por meio de moléculas circulantes<sup>(93)</sup>.

Também foi constatado que o exercício físico levou à acetilação de histonas, especificamente da H3 no promotor IV do BDNF, promovendo funções cognitivas superiores e reforçando o papel do exercício como uma intervenção não medicamentosa essencial na promoção da saúde mental e cerebral ao longo da vida<sup>(97)</sup>. A regulação de fatores neurotróficos, como BDNF, IGF-1 e VEGF (Fator de Crescimento do Endotélio Vascular), desempenha papel fundamental na remodelação cerebral induzida pelo exercício, promovendo a expressão de BDNF, facilitando

## Exercício físico, epigenética e sistema nervoso central

o remodelamento da cromatina do gene BDNF e alterando o estado de metilação do promotor IV desse gene. A expressão modificada de BDNF está associada a moléculas como sinapsina I, 5-HT, CAMKII, MAPK e receptores NMDA, que podem participar da neuroplasticidade promovida pelo exercício<sup>(104)</sup>.

Além disso, outro estudo relatou que o exercício voluntário na vida adulta promoveu a desmetilação do gene BDNF, sendo que o aumento de sua expressão no córtex pré-frontal envolveu a modulação da expressão de FNDC5 (irisina). No entanto, em animais submetidos a estresse infantil, esse aumento de BDNF não foi significativo. Esses achados sugerem uma relação positiva entre FNDC5 e BDNF apenas nos animais exercitados que tiveram cuidados infantis adequados, indicando que o efeito do exercício sobre o BDNF pode depender tanto do histórico de cuidado quanto da indução de irisina<sup>(100,105)</sup>.

Também foi demonstrado que o exercício aeróbico representa uma intervenção acessível e potencialmente eficaz para reverter os efeitos epigenéticos deletérios do estresse infantil sobre o gene BDNF e a saúde cerebral<sup>(106)</sup>. Além disso, na adolescência, o exercício foi capaz de criar uma “memória molecular epigenética” por meio da modificação da acetilação e da metilação de histonas em genes-chave relacionados à plasticidade neuronal, facilitando a transcrição gênica e consolidando a memória, mesmo após estímulos de treino sutil<sup>(92)</sup>.

Investigaram como a seleção genética para comportamento de corrida voluntária em ratos e o cuidado materno precoce impactam os padrões de metilação do DNA e a expressão gênica no córtex

e no hipocampo. Como resultado, observou-se uma redução na metilação dos genes *Rasgrf1* (no córtex) e *Zdbf2* (no hipocampo) em ratos submetidos à corrida voluntária. Além disso, após o cuidado materno precoce, ocorreram alterações adicionais na metilação e na expressão dos genes *Pde4d* (córtex) e *Grin2b* (hipocampo). Este estudo demonstra que tanto fatores genéticos quanto ambientais, como a atividade física e o cuidado materno, interagem para moldar o epigenoma cerebral, por meio da modulação da metilação e da expressão de genes críticos, como BDNF, *Rasgrf1*, *Grin2b* e *Pde4d*<sup>(99)</sup>.

Demonstraram que o gene *ACVR1C* codifica o receptor do tipo 1 do TGF- $\beta$ , *ACVR1C*, que facilita a formação da memória. O aumento da expressão de *ACVR1C* mostrou melhorar a plasticidade sináptica e a memória, enquanto o seu silenciamento prejudicou ambos os processos. Em contrapartida, a superexpressão de *ACVR1C* foi capaz de resgatar déficits cognitivos em cérebros envelhecidos e em modelos de Alzheimer<sup>(101)</sup>.

Uma revisão de literatura verificou que o exercício físico pode alterar a metilação do DNA (DNAm), desacelerando ou até revertendo a aceleração da idade biológica observada em doenças neurodegenerativas. Esses efeitos são mediados por múltiplos mecanismos epigenéticos, incluindo a metilação do DNA, a regulação das enzimas DNMTs, TETs e MeCP2, além da atuação de microRNAs, os quais desempenham um papel importante como intervenção na neurodegeneração<sup>(107)</sup>.

A partir da análise do conjunto abrangente de dados do transcriptoma do hipocampo de camundongos, em nível unicelular, após quatro semanas de corrida voluntária em esteira, foi revelada

a existência de uma interação entre múltiplas vias de sinalização vitais, como as vias NF- $\kappa$ B, Wnt/ $\beta$ -catenina, Notch e ácido retinoico (RA). Essas vias foram alteradas pelo exercício em um grupo específico de neurônios excitatórios localizado na região do Cornu Ammonis (CA) do hipocampo<sup>(90)</sup>.

Xu et al. 202<sup>(107)</sup> em sua revisão de literatura, demonstraram que os exercícios físicos podem prevenir a perda neuronal e modular as DNMTs, influenciando a metilação do DNA de genes antioxidantes como Nrf2 e SOD2, o que contribui para a redução do estresse oxidativo. Além disso, o exercício físico mostrou-se eficaz na diminuição da inflamação crônica associada à neurodegeneração, por meio da modulação epigenética da microglia via MeCP2, TLR-4/NF- $\kappa$ B e DNMTs<sup>(107)</sup>.

Davaa et al. 2021<sup>(94)</sup> demonstraram que o exercício em esteira facilita a recuperação funcional em ratos com lesão medular, sendo que alterações epigenéticas específicas no córtex motor cerebral podem contribuir para essas melhorias induzidas pelo exercício. Por outro lado, a inatividade física tem sido associada a sinais de envelhecimento cerebral prematuro, como menor volume cerebral, pior microestrutura da substância branca e maior quantidade de água extracelular. Intervenções destinadas a aumentar a atividade física durante a meia-idade podem proteger a integridade cerebral, em parte por reduzir os riscos cardiovasculares e desacelerar o envelhecimento epigenético<sup>(108)</sup>.

Além do exercício físico, foi demonstrado que fatores como a dieta, o consumo de cafeína, a exposição a poluentes e a ingestão de substâncias viciantes também exercem forte impacto sobre a epigenética cerebral, modulando a memória, o

comportamento e o risco de doenças por meio de alterações no DNA e nas histonas<sup>(109)</sup>. A atividade física, por sua vez, reduziu significativamente o ganho de peso e a massa adiposa em ratas obesas, normalizando a expressão de genes inflamatórios e relacionados à estrutura celular no núcleo arqueado do hipotálamo. Entre os genes modulados, destacam-se Cd44, Rras, Rtl5 e Cd74, todos associados à inflamação. Além disso, houve uma redução nos níveis de miR-211, previamente elevados na obesidade induzida por dieta<sup>(110)</sup>.

Fang et al. 2025<sup>(96)</sup> verificou que o exercício físico estimula a regeneração funcional de axônios e a restauração da visão, por meio da ativação epigenética da demetilase TET3, a qual reconfigura a metilação do DNA para ativar programas genéticos de crescimento neuronal e promover a adaptação metabólica. Essa via epigenética, mediada por TET3, representa uma promissora meta terapêutica para a regeneração neuronal em doenças neurodegenerativas associadas ao nervo óptico.

Diante desses achados, a atividade física revela-se uma importante estratégia para mitigar os efeitos adversos em diversas fases da vida. Seus benefícios incluem o aumento dos níveis de BDNF, a promoção da plasticidade sináptica, a regulação do eixo HPA com redução dos níveis de cortisol e melhora da resposta ao estresse. Além disso, o exercício diminui a inflamação sistêmica por meio da modulação de citocinas pró-inflamatórias e induz modificações epigenéticas favoráveis em genes relacionados à neuroproteção e controle do estresse<sup>(95)</sup>.

## Exercício físico, epigenética e sistema nervoso central

Tabela 1 – Resultados tabelados encontrados dos artigos avaliados no presente estudo.

Autores (ano)	Tipo de estudo	Objetivo	Principais Achados	Conclusão
Yan L. et al. 2022	Pré-clínico/experimental	Avaliar se o exercício previne a ansiedade induzida por estresse crônico em camundongos, por meio de modulação da metilação de RNA (m6A) no córtex pré-frontal medial (mPFC).	Exercícios em esteira aliviam sintomas de ansiedade, restauram níveis de RNA m6A cerebral, importante para resiliência ao estresse e a biossíntese hepática de SAM aumentada pelo exercício contribui para esses efeitos.	Uma via fígado-cérebro regula a biossíntese hepática de doadores do grupo metil, influenciando a metilação do RNA em neurônios do córtex pré-frontal medial (mPFC).  O estresse crônico por restrição prejudica a homeostase epigenética cerebral e a atividade cortical, enquanto o exercício restaura os níveis de RNA m6A cortical ao aumentar a biossíntese hepática, ajudando a neutralizar os efeitos do estresse.
Zheng et al. 2025	Revisão de literatura	Revisar e sintetizar sobre modificações epigenéticas induzidas por exercício em tecidos periféricos e centrais (músculos esqueléticos, cérebro e tecidos cardíacos), contribuindo com uma compreensão mais abrangente de como exercício influencia a expressão gênica e seu potencial para promover a saúde e mitigar riscos de doenças.	O exercício promoveu modificações epigenéticas em músculo, cérebro e coração. Os RNAs não codificantes modulam silenciamento gênico via complexo RISC (RNA-induced silencing complex).  No cérebro, o exercício alterou a metilação do DNA (ex.: promotor do BDNF) e níveis de m6A, via biossíntese hepática de SAM.  As HDAC2 e HDAC3 promovem expressão do BDNF, melhorando a função cognitiva.	Os efeitos epigenéticos do exercício oferecem caminhos promissores para melhora à saúde e prevenção de doenças. Abordagens personalizadas de exercício físico podem se tornar um pilar fundamental da saúde preventiva, explorando todo o potencial da atividade física para melhorar a qualidade de vida e prolongando a expectativa de vida.
Keiser et al. 2024	Estudo pré-clínico/experimental	Investigar como padrões específicos de exercício físico criam uma "janela de memória molecular epigenética" que transforma treinos subliminares em memórias de longo prazo em camundongos. Além disso, identificar genes envolvidos, em especial o receptor ACVR1C, e entender seu papel na plasticidade sináptica e formação de memória.	O exercício físico cria uma "janela" que facilita a consolidação da memória de longo prazo. O RNA-seq mostrou regulação diferencial de Acvr1c (receptor TGF-β tipo 1 ACVR1C), reduzindo a repressão epigenética no promotor de ACVR1C durante a memória. O aumento de ACVR1C melhorou plasticidade sináptica e memória.	O ACVR1C é um fator que regula formação de memória de longo prazo, e é regulado positivamente no hipocampo quando o exercício impulsiona e reativa a consolidação da memória. O exercício ativa uma assinatura epigenética no promotor do ACVR1C, que permanece ativa durante períodos sedentários. Serve como um interruptor bidirecional essencial na memória de longo prazo, onde a sua função quando interrompida em condições adequadas prejudica a memória e plasticidade sináptica, e sua superexpressão é inadequada no processo de treinamento. Sua modulação pode representar uma nova estratégia terapêutica para disfunções cognitivas relacionadas ao envelhecimento e à neurodegeneração.
Methi et al. 2024	Estudo experimental	Elucidar mecanismos, acerca do conjunto abrangente de dados do transcriptoma do hipocampo de camundongos em nível unicelular após 4 semanas de corrida voluntária em esteira.	O exercício acelera a maturação de neurônios adultos que expressam Prdm16, influenciando a neurogênese.  O exercício alterou múltiplas vias de sinalização no Cornu Ammonis (CA) do hipocampo, incluindo NF-κB, Wnt/β-catenina, Notch e ácido retinóico (RA).	O estudo fornece um importante conjunto de dados e esclarece ainda mais as alterações moleculares induzidas pelo exercício no hipocampo. Essas descobertas têm implicações para o desenvolvimento de intervenções direcionadas que visem otimizar a saúde cognitiva e prevenir o declínio cognitivo relacionado à idade.
Kukla-Bartoszek & Glombik 2024	Revisão de literatura	Avaliar como o exercício físico em diferentes fases da vida promove alterações epigenéticas duradouras no cérebro (como metilação de DNA, modificações de histonas e miRNAs) que influenciam funções cognitivas, plasticidade neural, prevenção/tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos e envelhecimento.	Lactato, insulina e vesículas extracelulares (EVs) liberadas durante o exercício atravessam a barreira hematoencefálica, modulando a expressão gênica cerebral.  O exercício promoveu desmetilação no promotor de BDNF, acetilação de histona H3 (promotor IV de BDNF) e regulação de miRNAs ligados à neurogênese e sinaptogênese, favorecendo a função cognitiva.	O exercício físico induz uma "memória epigenética" no cérebro, sustentada por alterações no DNA, histonas e miRNAs, que facilita a plasticidade sináptica, memória e resistência a doenças neurodegenerativas. Tais mudanças são duradouras, acumulativas e potencialmente transmissíveis a gerações futuras, reforçando o papel do exercício como intervenção não farmacológica essencial na promoção da saúde mental e cerebral ao longo da vida.
Liu et al. 2022	Estudo pré-clínico/Experimental	Verificar os efeitos de um programa de exercício de longa duração na modulação epigenética via metilação de RNA m6A, especificamente se o exercício diminui a expressão da enzima desmetilase FTO (fat mass and obesity-associated) no hipocampo e hipotálamo de camundongos, sugerindo o exercício como intervenção epigenética eficaz.	O exercício físico modulou cerca de 100 genes no hipocampo e 60 no hipotálamo.  Houve aumento de m6A nas duas regiões e redução da expressão de FTO. Os genes coexpressos com FTO foram associados a regulação energética, aprendizado e memória.	Os resultados demonstram que o exercício de longo prazo pode elevar os níveis de transcritos marcados com M6A no hipocampo e hipotálamo por meio da regulação negativa do FTO. Portanto, o exercício pode ser uma intervenção eficaz para a modificação epigenética.
Xu et al. 2021	Revisão de literatura	Resumir os mecanismos cerebrais específicos relacionados a doenças envolvendo DNAm por meio dos quais o exercício reverte o relógio epigenético para melhorar a neurodegeneração no envelhecimento.	O exercício físico altera a metilação do DNA (DNAm), desacelerando a idade biológica em doenças neurodegenerativas, aumenta o volume do córtex pré-frontal, estimula neurogênese hipocampal e ativa MeCP2 e TETs, regulando memória e LTP/LTD (Long-term potentiation e long-term depression).	A revisão conclui que o exercício físico, através de múltiplos mecanismos epigenéticos (metilação de DNA, regulação de DNMTs/TETs/MeCP2, microRNAs), atua como intervenção poderosa na neurodegeneração. Ele reprograma o "epigenetic clock", restaura funções cognitivas e motoras, protege contra inflamação e morte neuronal, e estimula a neurogênese. Assim, o exercício físico representa uma abordagem não farmacológica promissora para retardar ou reverter o envelhecimento cerebral e doenças neurodegenerativas.

## Exercício físico, epigenética e sistema nervoso central

Mallick & Duttaroy et al. 2023	Revisão de literatura	de Revisar como fatores como atividade física, micronutrientes, cafeína, toxinas e substâncias aditivas modulam a epigenética cerebral (ex.: modificações em histonas, metilação de DNA e processos mediados por RNA), e como essas alterações impactam funções cerebrais, incluindo cognição, comportamento, transtornos mentais e dependência	A atividade física induz efeitos epigenéticos benéficos no cérebro, como alterações na metilação do DNA e modificações de histonas, favorecendo plasticidade, memória e resiliência ao estresse  Os micronutrientes e lipídios específicos também modulam a epigenética cerebral, influenciando a expressão gênica ligada ao desenvolvimento neural e à neuroproteção.	Fatores externos como exercício, dieta, consumo de cafeína, poluentes e substâncias viciantes têm forte impacto na epigenética cerebral — via DNA e histonas — modulando memória, comportamento e risco de doenças. Compreender a epigenética induzida por esses fatores é crucial para desenvolver estratégias de prevenção, intervenção e promoção da saúde mental e cerebral.
Campbell et al. 2022	Revisão de literatura	de Discussão acerca de modelos de estresse precoce (ELS) em roedores e intervenções com exercício, e os efeitos na regulação da neurofina, e a capacidade do exercício em reduzir o estresse precoce.	O ELS aumentou a metilação do gene BDNF, reduzindo sua expressão e aumentando o risco de déficits cognitivos e psiquiátricos. O exercício aeróbico reverteu essas alterações epigenéticas, aumentando a expressão de BDNF, neurogênese hipocampal e proteção neuronal.	O exercício aeróbico surge como uma intervenção acessível e potencialmente eficaz para reverter os efeitos epigenéticos deletérios do estresse infantil sobre o gene BDNF e a saúde cerebral. Destaca-se a necessidade urgente de padronização: os autores recomendam definir períodos sensíveis para o início do exercício, duração ideal e critérios robustos de análise epigenética e comportamental para validar intervenções eficazes e replicáveis em humanos.
Norling & Lipsitz et al. 2024	Revisão de literatura	de Elucidar os efeitos do exercício físico e suas características protetoras frente ao envelhecimento, vascularização cerebral e manutenção da função cognitiva.	O exercício físico reduz estresse oxidativo e melhora a função mitocondrial na vasculatura cerebral. Treinos aeróbicos diminuem a rigidez arterial, aumentam o fluxo sanguíneo cerebral (CBF) e a reatividade vasomotora (CVMR), favorecendo a preservação da memória e de funções executivas, principalmente em idosos e em casos de comprometimento cognitivo leve.	O exercício físico — especialmente de natureza aeróbica e com duração moderada a intensa — interrompe o processo de envelhecimento cerebrovascular, atuando sobre múltiplos mecanismos (arterial, oxidativo, inflamatório, mitocondrial). Consequentemente, promove melhora do fluxo sanguíneo cerebral e da reatividade vascular, contribuindo para manter ou até recuperar funções cognitivas em idosos. Os achados colocam o exercício como uma intervenção não farmacológica poderosa para otimizar a saúde cerebral no envelhecimento.
Raus et al. 2023	Estudo pré-clínico/experimental	Investigar como o exercício precoce na vida (early-life exercise – ELE) afeta de forma persistente o epigenoma neuronal em camundongos, a fim de pré-condicionar genes para melhorar a consolidação da memória no hipocampo.	O exercício precoce no início da vida aumentou a acetilação de histona H4K8ac em promotores de genes como Prox1, Sntb2 e Kpna, enquanto H3K27me3 foi redistribuída. Genes pós-prime (cGAME) evidenciaram que o exercício reduz o limiar para ativação transicional na memória. Em análise sugeriu que participação de reguladores como CREB1 (ativador), MeCP2 (inibidor) e outros (ex. FASN, CTNNA1) no mecanismo de “priming” por exercício no início da vida.	O exercício na adolescência cria uma “memória molecular epigenética”: modifica a acetilação e metilação de histonas em genes-chave de plasticidade neuronal, facilitando a transcrição e consolidando memória mesmo com treino sutil. Esses dados sugerem que ELE reprograma o epigenoma hipocampal para promover respostas cognitivas superiores – um potencial ponto de intervenção para promover resiliência cerebral precoce.
Latchney et al. 2023	Estudo pré-clínico/experimental	Investigar como a seleção genética para comportamento de corrida voluntária em ratos (linha “High Runner”, HR) e o cuidado materno precoce (via cross-fostering) impactam os padrões de metilação de DNA e expressão de genes no córtex e hipocampo, com foco em genes relacionados à neuroplasticidade, crescimento e metabolismo, e para explorar interações entre genética, ambiente materno e sexo.	As alterações epigenéticas em modelos HR (High Runner) e efeito da maternagem levaram a redução da metilação em Rasgr1 (córtex) e Zdbf2 (hipocampo) nas linhas HR comparado a controles. Houve uma diminuição da metilação de BDNF correlacionada com aumento da expressão no hipocampo. Cross-fostering induziu mudanças adicionais na metilação e expressão de Pde4d (córtex) e Grin2b (hipocampo), enquanto a maternagem afetou metilação de genes imprintados (Igf-DMR, Mest, Peg3, Snrpn, Impact), com influência do sexo dos animais.	Este estudo mostra que tanto os fatores genéticos (seleção para alta atividade física) quanto ambientais (cuidado materno) interagem para moldar o epigenoma cerebral — via alteração de metilação e expressão de genes críticos como BDNF, Rasgr1, Grin2b e Pde4d. Tais mudanças são moduladas ainda por sexo, apontando para um mecanismo complexo gene × ambiente que influencia o comportamento de exercício voluntário e possivelmente a neuroplasticidade adulta.
Davaa et al. 2021	Estudo pré-clínico/experimental	Detecinar como o exercício induz melhora funcional em ratos submetidos à lesão medular (LM) e se as alterações epigenéticas estão envolvidas nos efeitos do exercício.	Redução da lesão e inflamação nos grupos exercitados, menor área de cavitação e diminuição do número de macrófagos no local da lesão comparado ao grupo controle.	O exercício em esteira facilita a recuperação funcional em ratos com LM, e alterações epigenéticas específicas no córtex motor cerebral podem contribuir para as melhorias induzidas pelo exercício.
Spartano et al. 2023	Estudo observacional retrospectivo transversal	Avaliar se a inatividade física está associada a sinais de envelhecimento cerebral detectáveis por ressonância magnética, e se essa relação é mediada por fatores cardiometabólicos (p. ex. perfil de risco vascular, resistência à insulina) e marcadores epigenéticos (idade epigenética via GrimAge).	Participantes com maior atividade física moderada-vigorosa e passos diários apresentaram melhor volume cerebral total e integridade da substância branca comparados aos inativos. O perfil de risco vascular (FSRP) e resistência à insulina (HOMA-IR) mediararam de 8,3% a 20,5% dessa associação.  A idade epigenética (GrimAge), junto com FSRP, explicou 10,3% a 22,0% da relação entre inatividade e aumento da difusividade da substância branca. FSRP mediou cerca de 20% da associação entre atividade física e menor acúmulo de água livre no cérebro (marcador de microlesões ou degradação tecidual).	A inatividade física está associada a sinais de envelhecimento cerebral prematuro (menor volume cerebral, pior microestrutura branca e mais água extracelular), e essa relação é parcialmente explicada por fatores cardiometabólicos e epigenéticos. Os resultados sugerem que intervenções para aumentar a atividade física na meia-idade podem proteger a integridade cerebral, em parte por amenizar riscos cardiovasculares e desacelerarem o envelhecimento epigenético.
Campbell & Donoghue Roth 2024	Estudo pré-clínico/experimental	Investigar o efeito de uma intervenção voluntária de corrida em roda em adultos na metilação e expressão do BDNF no córtex pré-	O exercício reduziu a metilação do CpG exon IX do gene BDNF, aumentando sua expressão total.	O exercício voluntário na vida adulta promove desmetilação do gene BDNF, reflete-se no aumento de sua expressão no córtex pré-frontal e envolve a modulação de FNDC5 (insina). No

## Exercício físico, epigenética e sistema nervoso central

		frontal de ratos que experimentaram cuidados aversivos na infância.	O aumento da expressão de FNDC5 (insulina) no córtex pré-frontal (PFC) ocorreu apenas em ratos com cuidados infantis normativos, não em ratos submetidos a estresse infantil.  Ocorreu relação positiva entre FNDC5 e BDNF observada somente em ratos exercitados com cuidado infantil adequado, sugerindo que o efeito do exercício depende do histórico de cuidado e da indução de insulina.	entanto, esses efeitos parecem ser significativamente modulados pelo ambiente infantil: o estresse precoce limitou os benefícios neuroepigenéticos induzidos pela atividade física. Os dados ressaltam a importância da interação entre experiências precoces e intervenções posteriores para a plasticidade cerebral.
Campbel & Donoghue & Roth 2025	Estudo pré-clínico/experimental	Investigar os benefícios terapêuticos do exercício na expressão gênica no cérebro de ratos adultos.	Os resultados mostraram que a expressão do gene da insulina, que promove a neuroproteção, foi afetada diferencialmente pelo exercício e pela exposição precoce ao estresse.	O exercício melhora a saúde mental e fortalece o cérebro contra a neurodegeneração, em parte pela regulação positiva do BDNF.
Donofry et al. 2021	Revisão de literatura	o objetivo desta revisão é (1) revisar a influência da esclerose lateral amiotrófica (ELA) na saúde cerebral na idade adulta e (2) destacar evidências do papel de fatores neurotróficos, regulação do eixo hipotálamo-adrenal-hipofisário, processos inflamatórios e modificações epigenéticas na mediação dos efeitos da ELA e da atividade física nos resultados da saúde cerebral na idade adulta.	A atividade física aumentou BDNF, promovendo plasticidade sináptica, diminuindo a inflamação sistêmica modulando citocinas pró-inflamatórias. Além disso, a atividade física induziu as modificações epigenéticas favoráveis em genes de neuroproteção e controle do estresse.	As adversidades no início da vida (ELA) exercem efeitos profundos na saúde do cérebro ao longo da vida. A atividade física é uma abordagem de baixo custo e eficaz para melhorar a saúde do cérebro. ELA e atividade física influenciam vias mecânicas sobrepostas. A atividade física pode remediar os efeitos da ELA modulando essas vias.
Rapps et al. 2024	Estudo pré-clínico/experimental	Investigar como o exercício voluntário pode reverter ou atenuar alterações na expressão gênica relacionadas à obesidade induzida por dieta no núcleo arcuato do hipotálamo feminino, com foco no papel do miR-211 na modulação de processos inflamatórios e regulatórios celulares.	O exercício voluntário reduziu peso e massa adiposa em ratas obesas, normalizou expressão de genes inflamatórios (Cd44, Rras, Rtl5, Cd74) no núcleo arqueado do hipotálamo, reduziu níveis elevados de miR-211, que regula vias imunes e ciclo celular.	A pesquisa sugere que o exercício físico pode remediar a obesidade por meio de alterações na expressão gênica mediadas parcialmente pelo miR-211.
Piniyaprasath K. et al. 2025	Estudo pré-clínico/experimental	Avaliar os efeitos modulatórios da esteira nas expressões de acetilação da histona H3, HDAC1 e HDAC2 no cérebro, incluindo o córtex cingulado anterior (ACC) e o córtex insular (IC) dos córtices cerebrais e a medula ventromedial rostral (RVM) e o corno dorsal espinhal cervical superior (C2).	Ao longo dos 10 dias de corrida (TR10), ocorreu redução significativa da ansiedade e da dor craniofacial, normalização da acetilação da histona H3 e redução das enzimas HDAC1/2, além do aumento dos marcadores de atividade neuronal FosB e pCREB em várias regiões cerebrais.  Ao longo dos 2 dias de corrida (TR2), os efeitos limitados, com aumento inicial da dor e impacto mínimo nas alterações epigenéticas.	O exercício diário em esteira ao longo de 10 (TR10) dias normalizou o comportamento semelhante à ansiedade e à dor craniofacial aumentados induzidos por protocolo de estresse de derrota social (EDS) de 10 dias, e reverteu alterações epigenéticas relacionadas a EDS, por meio de normalização de níveis de acetilação de histona H3. No entanto, a esteira de curto prazo (2 dias), não produziu esses efeitos. O resultado sugere que o efeito da esteira prolongado pode representar uma opção não farmacológica no manejo de condições crônicas de dor craniofacial.
Liang et al. 2021	Revisão de literatura	Explorar os mecanismos pelos quais o exercício físico exerce efeitos positivos na função cerebral.	A regulação de fatores neurotróficos, como BDNF, IGF-1 e VEGF, desempenha um papel fundamental na remodelação cerebral induzida pelo exercício. O exercício também pode promover a expressão de BDNF, facilitar o remodelamento da cromatina do gene BDNF e alterar o estado de metilação do promotor IV do BDNF. A expressão alterada de BDNF está associada a sinapsina I, 5-HT, CAMKII, MAPK e receptores NMDA, que podem estar envolvidos na neuroplasticidade induzida pelo exercício.	Foi demonstrado que o exercício físico tem efeitos benéficos nas funções cerebrais em humanos e animais. O exercício físico pode melhorar a memória e a aprendizagem em doenças neurodegenerativas relacionadas à idade. Em modelos animais, o exercício físico regula a epigenética, promove a plasticidade sináptica e a neurogênese hipocampal, regula os níveis de expressão de fatores neurotróficos e melhora a função cognitiva.
Fang et al. 2024	Estudo experimental/pré-clínico	Investigar os mecanismos moleculares pelos quais o exercício físico estimula a regeneração funcional de axônios e a restauração visual em camundongos com lesão no nervo óptico, com foco na atuação da enzima desmetilase TET3 e suas alterações epigenéticas na célula ganglionar da retina (RGC).	Reprogramação da metilação de DNA em células ganglionares da retina (RGCs) via TET3, aumento da expressão de genes pró-regenerativos (STAT3, Wnt5a, Klf6), aceleração da regeneração axonal e recuperação visual, inclusive em camundongos idosos e melhora da função mitocondrial e metabolismo nas retinas e nervos ópticos, mediada por TET3.	O estudo demonstra que o exercício estimula a regeneração funcional de axônios e restaura a visão por meio da ativação epigenética da desmetilase TET3, que reconfigura a metilação do DNA para ativar programas genéticos de crescimento neuronal e promover adaptação metabólica. Essa via epigenética baseada em TET3 representa um potencial meta terapêutica para regeneração neuronal em doenças neurodegenerativas relacionadas ao nervo óptico.

## DISCUSSÃO

Os achados desta revisão integrativa evidenciam que o exercício físico representa uma intervenção não farmacológica eficaz e acessível na modulação epigenética do sistema nervoso central, com efeitos benéficos que se estendem por diferentes fases da vida e regiões cerebrais. As evidências analisadas demonstram que o exercício induz alterações epigenéticas — incluindo metilação e desmetilação do DNA, modificações de histonas, regulação de miRNAs e expressão de enzimas epigenéticas como TET3 e FTO — atuando sobre genes-chave, como BDNF, IGF-1, VEGF, *Acvr1c*, dentre muitos outros<sup>(83,84,104)</sup>. Essas alterações modulam diretamente processos essenciais como plasticidade sináptica, formação de memória, neurogênese, resposta ao estresse e redução da dor.

A ênfase em regiões cerebrais específicas como: o hipocampo, córtex pré-frontal, hipotálamo, córtex motor e retina — reforça a noção de que os efeitos do exercício físico não são difusos, mas sim região-dependentes e funcionalmente direcionados, com impacto direto em circuitos ligados à cognição, à regulação emocional e ao comportamento adaptativo. Por exemplo,<sup>(90)</sup> demonstraram que o exercício modula vias epigenéticas e sinalizações celulares no hipocampo, como NF- $\kappa$ B, Wnt/ $\beta$ -catenina, Notch e ácido retinoico, favorecendo a maturação neuronal. Já<sup>(96)</sup> evidenciaram que a ativação da TET3 reprograma a metilação do DNA em células ganglionares da retina, promovendo

regeneração axonal e recuperação visual, até mesmo em animais idosos.

Estudos como os de<sup>(89,91)</sup> demonstram que o exercício aumenta os níveis de m6A no hipocampo e no córtex pré-frontal, enquanto reduz a expressão da enzima FTO, indicando que o exercício pode modular positivamente a atividade de transcritos envolvidos com a função cerebral. De forma complementar, o estudo de<sup>(101)</sup> mostrou que o exercício aumenta a expressão de *ACVR1C*, essencial para plasticidade sináptica e consolidação da memória de longo prazo, sugerindo novos alvos terapêuticos para o tratamento de distúrbios cognitivos.

Diversos trabalhos convergem para o papel central do BDNF como mediador dos efeitos epigenéticos do exercício. Foi demonstrado que a atividade física reduz a metilação do promotor do gene BDNF e promove a acetilação da histona H3 na mesma região, resultando em maior expressão desse fator neurotrófico<sup>(97,105)</sup>. Além disso, a interação entre *FNDC5* (irisina) e BDNF no córtex pré-frontal sugere que os efeitos do exercício envolvem uma comunicação músculo-cérebro, destacando o caráter sistêmico dessa intervenção<sup>(105)</sup>.

Achados apresentados na tabela 1 também revela que os benefícios epigenéticos do exercício são influenciados por fatores antecedentes. <sup>(99)</sup> observaram que a interação entre atividade física e cuidado materno precoce molda o epigenoma cerebral, especialmente nos genes *Rasgrf1*, *Zdbf2*, *Griin2b* e *Pde4d*, o que reforça a importância da

experiência ambiental na eficácia das intervenções com exercício. De forma similar, <sup>(92)</sup>mostraram que o exercício precoce na vida promove uma “memória epigenética” ao facilitar a ativação de genes ligados à plasticidade neuronal, mesmo após estímulos de treino discretos.

Além disso, os efeitos neuroprotetores do exercício se estendem a contextos patológicos. <sup>(95)</sup>relataram que o exercício modula genes pró-inflamatórios e aumenta a expressão de BDNF em modelos de esclerose lateral amiotrófica (ELA). Por sua vez, <sup>(107)</sup>demonstraram que o exercício atua sobre o “relógio epigenético” do cérebro, desacelerando o envelhecimento por meio da regulação de DNMTs, TETs, MeCP2 e microRNAs, com impacto direto sobre a neurogênese, resposta antioxidante e redução da inflamação crônica.

Também é relevante destacar que os efeitos epigenéticos do exercício não ocorrem de forma isolada. Fatores como dieta, exposição a toxinas, consumo de substâncias e estresse precoce interagem com a prática de atividade física, modulando a expressão gênica cerebral <sup>(109)</sup>. Esse achado reforça a necessidade de abordagens multifatoriais e personalizadas na promoção da saúde mental e prevenção de doenças neurodegenerativas. Assim, o exercício, por meio de mecanismos epigenéticos descritos aqui e bem definidos, consolida-se como uma ferramenta promissora e acessível na prevenção e no tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos e neurodegenerativos, com impactos significativos

na saúde pública e na qualidade de vida ao longo do envelhecimento.

Esta revisão apresenta achados relevantes, entretanto, limitações devem ser consideradas, uma vez que a maior parte das evidências são de estudos experimentais em modelos animais, o que pode limitar a extrapolação dos resultados para seres humanos. Ainda são escassos os ensaios clínicos randomizados que investiguem os efeitos epigenéticos do exercício físico em populações humanas, o que restringe a aplicação translacional dos dados, é importante considerar que muitos estudos não controlam variáveis ambientais como dieta, estresse e fatores genéticos, os quais podem interferir significativamente nas respostas epigenéticas ao exercício.

## CONCLUSÃO

Dito isso, vários grupos de pesquisa têm realizado um grande esforço em elucidar os mecanismos epigenéticos que regulam a expressão gênica de genes como BDNF, IGF-1, VEGF, *Acvr1c* durante a prática de exercício físico.

Por exemplo, em condição de estresse agudo os níveis de BDNF foram diminuídos, e identificadas as marcas epigenéticas de repressão transcricional no promotor do BDNF. Em uma condição posterior de exercício físico foi observado a reversão parcial desse fenótipo conforme proposto por <sup>(95,97)</sup>. Ambas as condições regulam diferencialmente a expressão das HDAC, o tratamento com inibidor de HDAC antes do

estímulo de estresse mostrou efeitos preventivos similares com as condições de exercício físico.

Com a relevância dos achados, torna-se evidente o potencial do exercício físico como intervenção epigenética favorável à saúde do sistema nervoso central. Baseados nestes mecanismos, em que o exercício físico restaura os níveis da relação HAT/HADC, aumentando a atividade das enzimas HAT e diminuindo das HDAC, leva ao aumento da expressão do fator BDNF, formação de memória espacial, e neurogênese no hipocampo, surge a proposta do exercício físico como neuroprotetor e anti-depressivo. No entanto, para que esses efeitos possam ser aplicados na prática clínica, futuras pesquisas devem explorar os mecanismos moleculares envolvidos, avaliando diferentes protocolos de exercício físico em populações humanas.

A investigação de biomarcadores epigenéticos sensíveis à atividade física poderá permitir a personalização de intervenções, além de favorecer sua integração com outras abordagens, como nutrição e estratégias de manejo do estresse. Do mesmo modo, o exercício físico poderia prevenir por modulação epigenética as consequências dos processos de envelhecimento, estresse ou progressão de doenças neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson, hiperatividade e déficit de atenção (ADHD).

## REFERÊNCIAS

1. Antunes HKM, Santos RF, Cassilhas R, Santos RVT, Bueno OFA, Mello MT de. Exercício físico e função cognitiva: uma revisão. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2006 Apr;12(2):108–14.
2. Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ, Banich MT, McAuley E, Harrison CR, et al. Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature*. 1999 Jul;400(6743):418–9.
3. Mikkelsen K, Stojanovska L, Polenakovic M, Bosevski M, Apostolopoulos V. Exercise and mental health. *Manuitas*. 2017 Dec;106:48–56.
4. Kandola A, Ashdown-Franks G, Hendrikse J, Sabiston CM, Stubbs B. Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Dec;107:525–39.
5. Schuch FB, Vancampfort D, Firth J, Rosenbaum S, Ward PB, Silva ES, et al. Physical Activity and Incident Depression: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *American Journal of Psychiatry*. 2018 Jul 1;175(7):631–48.
6. Nader JA, Nery LE. *Fisiologia clínica do exercício: teoria e prática*. São Paulo: Artes Médicas; 2004.
7. THOMPSON PD, CROUSE SF, GOODPASTER B, KELLEY D, MOYNA N, PESCATELLO L. The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2001 Jun;33(Supplement):S438–45.
8. Kokkinos P, Myers J. Exercise and Physical Activity. *Circulation*. 2010 Oct 19;122(16):1637–48.
9. Möbius-Winkler S, Linke A, Adams V, Schuler G, Erbs S. How to improve endothelial repair mechanisms: the lifestyle approach. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 Apr 10;8(4):573–80.
10. Tsankova NM, Bertoni O, Renthall W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci*. 2006 Apr 26;9(4):519–25.
11. Rolland Y, Abellan van Kan G, Vellas B. Healthy Brain Aging: Role of Exercise and Physical Activity. *Clin Geriatr Med*. 2010 Feb;26(1):75–87.
12. Radák Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Pucskó J, Sasvári M, et al. Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. *Neurochem Int*. 2001 Jan;38(1):17–23.
13. Morgan JA, Corrigan F, Baune BT. Effects of physical exercise on central nervous system functions: a review of brain region specific adaptations. *J Mol Psychiatry*. 2015 Dec 18;3(1):5.
14. Gräff J, Mansuy IM. Epigenetic codes in cognition and behaviour. *Behavioural Brain Research*. 2008 Sep;192(1):70–87.
15. Drapeau E, Mayo W, Aurousseau C, Le Moal M, Piazza PV, Abrous DN. Spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003 Nov 25;100(24):14385–90.
16. Zhao C, Deng W, Gage FH. Mechanisms and Functional Implications of Adult Neurogenesis. *Cell*. 2008 Feb;132(4):645–60.
17. Covic M, Karaca E, Lie DC. Epigenetic regulation of neurogenesis in the adult hippocampus. *Heredity (Edinb)*. 2010 Jul 24;105(1):122–34.
18. Lubin FD, Roth TL, Sweatt JD. Epigenetic Regulation of bdnf Gene Transcription in the Consolidation of Fear Memory. *The Journal of Neuroscience*. 2008 Oct 15;28(42):10576–86.
19. Dupont C, Armant D, Brenner C. Epigenetics: Definition, Mechanisms and Clinical Perspective. *Semin Reprod Med*. 2009 Sep 26;27(05):351–7.
20. Waddington CH. The Epigenotype. *Int J Epidemiol*. 2012 Feb;41(1):10–3.
21. Wu C t, Morris JR. Genes, Genetics, and Epigenetics: A Correspondence. *Science (1979)*. 2001 Aug 10;293(5532):1103–5.
22. Casati L, Colciago A, Celotti F. EPIGENETIC MECHANISMS IN HEALTH AND DISEASES. Vol. 48, *Brasília Med*. 2010.
23. Wyrick JJ, Parra MA. The role of histone H2A and H2B post-translational modifications in transcription: A genomic perspective. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*. 2009 Jan;1789(1):37–44.
24. Ketting RF, Plasterk RHA. What's new about RNAi? *EMBO Rep*. 2004 Aug;5(8):762–5.

## Exercício físico, epigenética e sistema nervoso central

25. Tost J. DNA Methylation: An Introduction to the Biology and the Disease-Associated Changes of a Promising Biomarker. *Mol Biotechnol*. 2010 Jan 20;44(1):71–81.
26. Sawan C, Vaissière T, Murr R, Herczeg Z. Epigenetic drivers and genetic passengers on the road to cancer. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2008 Jul;642(1–2):1–13.
27. Turek-Plewa J, Jagodziński PP. The role of mammalian DNA methyltransferases in the regulation of gene expression. *Cell Mol Biol Lett*. 2005;10(4):631–47.
28. Attwood JT, Yung RL, Richardson BC. DNA methylation and the regulation of gene transcription. *Cell Mol Life Sci*. 2002 Feb 30;59(2):241–57.
29. Xu F, Mao C, Ding Y, Rui C, Wu L, Shi A, et al. Molecular and Enzymatic Profiles of Mammalian DNA Methyltransferases: Structures and Targets for Drugs. *Curr Med Chem*. 2012 Nov 10;17(33):4052–71.
30. Cheng Y, Xie N, Jin P, Wang T. DNA methylation and hydroxymethylation in stem cells. *Cell Biochem Funct*. 2015 Jun 16;33(4):161–73.
31. Ooi SKT, Qiu C, Bernstein E, Li K, Jia D, Yang Z, et al. DNMT3L connects unmethylated lysine 4 of histone H3 to de novo methylation of DNA. *Nature*. 2007 Aug;448(7154):714–7.
32. Chédin F, Lieber MR, Hsieh CL. The DNA methyltransferase-like protein DNMT3L stimulates de novo methylation by Dnmt3a. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002 Dec 24;99(26):16916–21.
33. Suetake I, Shinozaki F, Miyagawa J, Takeshima H, Tajima S. DNMT3L Stimulates the DNA Methylation Activity of Dnmt3a and Dnmt3b through a Direct Interaction. *Journal of Biological Chemistry*. 2004 Jun;279(26):27816–23.
34. Gehring M, Bubb KL, Henikoff S. Extensive Demethylation of Repetitive Elements During Seed Development Underlies Gene Imprinting. *Science* (1979). 2009 Jun 12;324(5933):1447–51.
35. Loenarz C, Schofield CJ. Oxygenase Catalyzed 5-Methylcytosine Hydroxylation. *Chem Biol*. 2009 Jun;16(6):580–3.
36. Koh KP, Yabuuchi A, Rao S, Huang Y, Cunniff K, Nardone J, et al. Tet1 and Tet2 Regulate 5-Hydroxymethylcytosine Production and Cell Lineage Specification in Mouse Embryonic Stem Cells. *Cell Stem Cell*. 2011 Feb;8(2):200–13.
37. Inoue A, Zhang Y. Replication-Dependent Loss of 5-Hydroxymethylcytosine in Mouse Preimplantation Embryos. *Science* (1979). 2011 Oct 14;334(6053):194–194.
38. Ito S, Shen L, Dai Q, Wu SC, Collins LB, Swenberg JA, et al. Tet Proteins Can Convert 5-Methylcytosine to 5-Formylcytosine and 5-Carboxylcytosine. *Science* (1979). 2011 Sep 2;333(6047):1300–3.
39. Dao T, Cheng RYS, Revelo MP, Mitzner W, Tang WY. Hydroxymethylation as a Novel Environmental Biosensor. *Curr Environ Health Rep*. 2014 Mar 14;1(1):1–10.
40. Bhutani N, Burns DM, Blau HM. DNA Demethylation Dynamics. *Cell*. 2011 Sep;146(6):866–72.
41. Maiti A, Drohat AC. Thymine DNA Glycosylase Can Rapidly Excise 5-Formylcytosine and 5-Carboxylcytosine. *Journal of Biological Chemistry*. 2011 Oct;286(41):35334–8.
42. Pfeifer GP, Kadam S, Jin SG. 5-hydroxymethylcytosine and its potential roles in development and cancer. *Epigenetics Chromatin*. 2013 Dec 1;6(1):10.
43. Wamunu M, Cohen-Karni D, Johnson RR, Fields L, Benner J, Peterman N, et al. Discrimination of Methylcytosine from Hydroxymethylcytosine in DNA Molecules. *J Am Chem Soc*. 2011 Jan 26;133(3):486–92.
44. Iacobuzio-Donahue CA. Epigenetic Changes in Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2009 Feb 1;4(1):229–49.
45. Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature*. 2000 Jan;403(6765):41–5.
46. Delcuve GP, Khan DH, Davie JR. Roles of histone deacetylases in epigenetic regulation: emerging paradigms from studies with inhibitors. *Clin Epigenetics*. 2012 Dec 12;4(1):5.
47. Crepaldi L, Riccio A. Chromatin learns to behave. *Epigenetics*. 2009 Jan 27;4(1):23–6.
48. Talasz H, Lindner HH, Sarg B, Helliger W. Histone H4-Lysine 20 Monomethylation Is Increased in Promoter and Coding Regions of Active Genes and Correlates with Hyperacetylation. *Journal of Biological Chemistry*. 2005 Nov;280(46):38814–22.
49. Takizawa T, Meshorer E. Chromatin and nuclear architecture in the nervous system. *Trends Neurosci*. 2008 Jul;31(7):343–52.
50. Vecsey CG, Hawk JD, Lattal KM, Stein JM, Fabian SA, Attner MA, et al. Histone Deacetylase Inhibitors Enhance Memory and Synaptic Plasticity via CREB: CBP-Dependent Transcriptional Activation. *Journal of Neuroscience*. 2007 Jun 6;27(23):6128–40.
51. Kozus E, Rosenfeld MG, Mayford M. CBP Histone Acetyltransferase Activity Is a Critical Component of Memory Consolidation. *Neuron*. 2004 Jun;42(6):961–72.
52. Packard MG, Goodman J. Factors that influence the relative use of multiple memory systems. *Hippocampus*. 2013 Nov 25;23(11):1044–52.
53. Kim ASN, Vallesi A, Picton TW, Tulving E. Cognitive association formation in episodic memory: Evidence from event-related potentials. *Neuropsychologia*. 2009 Dec;47(14):3162–73.
54. Squire LR. Memory and Brain Systems: 1969–2009. *The Journal of Neuroscience*. 2009 Oct 14;29(41):12711–6.
55. Squire LR, Zola-Morgan J. The Cognitive Neuroscience of Human Memory Since H.M. *Annu Rev Neurosci*. 2011 Jul 21;34(1):259–88.
56. Henke K. A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. *Nat Rev Neurosci*. 2010 Jul 9;11(7):523–32.
57. Reber PJ. The neural basis of implicit learning and memory: A review of neuropsychological and neuroimaging research. *Neuropsychologia*. 2013 Aug;51(10):2026–42.
58. Izquierdo I. Memória. *Artmed*; 2011. 134 p.
59. Cabeza R, Ciaramelli E, Moscovitch M. Cognitive contributions of the ventral parietal cortex: an integrative theoretical account. *Trends Cogn Sci*. 2012 Jun;16(6):338–52.
60. Straube B. An overview of the neuro-cognitive processes involved in the encoding, consolidation, and retrieval of true and false memories. *Behavioral and Brain Functions*. 2012;8(1):35.
61. Roth TL, Sweatt JD. Regulation of chromatin structure in memory formation. *Curr Opin Neurobiol*. 2009 Jun;19(3):336–42.
62. Day JJ, Sweatt JD. Epigenetic Mechanisms in Cognition. *Neuron*. 2011 Jun;70(5):813–29.
63. Owen GR, Brenner EA. Mapping Molecular Memory: Navigating the Cellular Pathways of Learning. *Cell Mol Neurobiol*. 2012 Aug 10;32(6):919–41.
64. Cortés-Mendoza J, Díaz de León-Guerrero S, Pedraza-Alva G, Pérez-Martínez L. Shaping synaptic plasticity: The role of activity-mediated epigenetic regulation on gene transcription. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2013 Oct 9;31(6):359–69.
65. Baudry M, Bi X, Gall C, Lynch G. The biochemistry of memory: The 26-year journey of a “new and specific hypothesis”. *Neurobiol Learn Mem*. 2011 Feb;95(2):125–33.
66. Zagrebelsky M, Holz A, Dechant G, Barde YA, Bonhoeffer T, Korte M. The p75 Neurotrophin Receptor Negatively Modulates Dendrite Complexity and Spine Density in Hippocampal Neurons. *The Journal of Neuroscience*. 2005 Oct 26;25(43):9989–99.
67. Rex CS, Lin CY, Kramár EA, Chen LY, Gall CM, Lynch G. Brain-Derived Neurotrophic Factor Promotes Long-Term Potentiation-Related Cytoskeletal Changes in Adult Hippocampus. *The Journal of Neuroscience*. 2007 Mar 14;27(11):3017–29.

## Exercício físico, epigenética e sistema nervoso central

68. Stefanko DP, Barrett RM, Ly AR, Reolon GK, Wood MA. Modulation of long-term memory for object recognition via HDAC inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009 Jun 9;106(23):9447–52.
69. Levenson JM, Roth TL, Lubin FD, Miller CA, Huang IC, Desai P, et al. Evidence That DNA (Cytosine-5) Methyltransferase Regulates Synaptic Plasticity in the Hippocampus. *Journal of Biological Chemistry*. 2006 Jun;281(23):15763–73.
70. Guan JS, Haggarty SJ, Giacometti E, Dannenberg JH, Joseph N, Gao J, et al. HDAC2 negatively regulates memory formation and synaptic plasticity. *Nature*. 2009 May;459(7243):55–60.
71. Gupta S, Kim SY, Artis S, Molfese DL, Schumacher A, Sweatt JD, et al. Histone Methylation Regulates Memory Formation. *The Journal of Neuroscience*. 2010 Mar 10;30(10):3589–99.
72. Lipsky RH. Epigenetic mechanisms regulating learning and long-term memory. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2013 Oct 6;31(6):353–8.
73. Feng J, Zhou Y, Campbell SL, Le T, Li E, Sweatt JD, et al. Dnmt1 and Dnmt3a maintain DNA methylation and regulate synaptic function in adult forebrain neurons. *Nat Neurosci*. 2010 Apr 14;13(4):423–30.
74. Nguyen P V, Kandel ER. A Macromolecular Synthesis-Dependent Late Phase of Long-Term Potentiation Requiring cAMP in the Medial Perforant Pathway of Rat Hippocampal Slices. *The Journal of Neuroscience*. 1996 May 15;16(10):3189–98.
75. LaPlant Q, Vialou V, Covington HE, Dumitriu D, Feng J, Warren BL, et al. Dnmt3a regulates emotional behavior and spine plasticity in the nucleus accumbens. *Nat Neurosci*. 2010 Sep 22;13(9):1137–43.
76. Miller CA, Sweatt JD. Covalent Modification of DNA Regulates Memory Formation. *Neuron*. 2007 Mar;53(6):857–69.
77. Golshani P, Hutnick L, Schweizer F, Fan G. Conditional Dnmt1 deletion in dorsal forebrain disrupts development of somatosensory barrel cortex and thalamocortical long-term potentiation. *Thalamus Relat Syst*. 2005 Sep 5;3(03):227.
78. Martinowich K, Hattori D, Wu H, Fouse S, He F, Hu Y, et al. DNA Methylation-Related Chromatin Remodeling in Activity-Dependent Bdnf Gene Regulation. *Science* (1979). 2003 Oct 31;302(5646):890–3.
79. Chen WG, Chang Q, Lin Y, Meissner A, West AE, Griffith EC, et al. Derepression of BDNF Transcription Involves Calcium-Dependent Phosphorylation of MeCP2. *Science* (1979). 2003 Oct 31;302(5646):885–9.
80. Fischer A, Sananbenesi F, Wang X, Dobbin M, Tsai LH. Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. *Nature*. 2007 May 10;447(7141):178–82.
81. Gomez-Pinilla F, Zhuang Y, Feng J, Ying Z, Fan G. Exercise impacts brain-derived neurotrophic factor plasticity by engaging mechanisms of epigenetic regulation. *European Journal of Neuroscience*. 2011 Feb 31;33(3):383–90.
82. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Interplay between brain-derived neurotrophic factor and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic-plasticity. *Neuroscience*. 2003 Jan;122(3):647–57.
83. Zoladz JA, Pilc A. The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: from animal to human studies. *J Physiol Pharmacol*. 2010 Oct;61(5):533–41.
84. Gomez-Pinilla F, Hillman C. The Influence of Exercise on Cognitive Abilities. In: *Comprehensive Physiology*. Wiley; 2013. p. 403–28.
85. Ding Q, Ying Z, Gómez-Pinilla F. Exercise influences hippocampal plasticity by modulating brain-derived neurotrophic factor processing. *Neuroscience*. 2011 Sep;192:773–80.
86. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *European Journal of Neuroscience*. 2004 Nov 11;20(10):2580–90.
87. Vaynman S, Gomez-Pinilla F. License to Run: Exercise Impacts Functional Plasticity in the Intact and Injured Central Nervous System by Using Neurotrophins. *Neurorehabil Neural Repair*. 2005 Dec 1;19(4):283–95.
88. Abel JL, Rissman EF. Running-induced epigenetic and gene expression changes in the adolescent brain. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2013 Oct 22;31(6):382–90.
89. Yan L, Wei J, Yang F, Wang M, Wang S, Cheng T, et al. Physical Exercise Prevented Stress-Induced Anxiety via Improving Brain RNA Methylation. *Advanced Science*. 2022 Aug;9(24).
90. Methi A, Islam MR, Kaurani L, Sakib MS, Krüger DM, Pena T, et al. A Single-Cell Transcriptomic Analysis of the Mouse Hippocampus After Voluntary Exercise. *Mol Neurobiol*. 2024 Aug 13;61(8):5628–45.
91. Liu SJ, Cai TH, Fang CL, Lin SZ, Yang WQ, Wei Y, et al. Long-term exercise training down-regulates m6A RNA demethylase FTO expression in the hippocampus and hypothalamus: an effective intervention for epigenetic modification. *BMC Neurosci*. 2022 Sep 26;23(1):54.
92. Raus AM, Fuller TD, Nelson NE, Valientes DA, Bayat A, Ivy AS. Early-life exercise primes the murine neural epigenome to facilitate gene expression and hippocampal memory consolidation. *Commun Biol*. 2023 Jan 7;6(1):18.
93. Zheng X, Liu X, Guo Y, Lv Y, Lin C, Wang D, et al. Physical exercise and epigenetic modifications in skeletal muscle, brain, and heart. *Epigenetics Chromatin*. 2025 Mar 21;18(1):12.
94. Davaa G, Hong JY, Kim TU, Lee SJ, Kim SY, Hong K, et al. Exercise Ameliorates Spinal Cord Injury by Changing DNA Methylation. *Cells*. 2021 Jan 12;10(1).
95. Donofry SD, Stillman CM, Hanson JL, Sheridan M, Sun S, Loucks EB, et al. Promoting brain health through physical activity among adults exposed to early life adversity: Potential mechanisms and theoretical framework. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Dec;131:688–703.
96. Fang S, Ji Y, Shen Y, Yang S, Zhang H, Xin W, et al. TET3 Contributes to Exercise-Induced Functional Axon Regeneration and Visual Restoration. *Adv Biol*. 2025 Jun 15;9(6).
97. Kukla-Bartoszek M, Glombik K. Train and Reprogram Your Brain: Effects of Physical Exercise at Different Stages of Life on Brain Functions Saved in Epigenetic Modifications. *Int J Mol Sci*. 2024 Nov 9;25(22).
98. Xu Y, Alves-Wagner AB, Inada H, Firouzjah SD, Osana S, Amir MS, et al. Placenta-derived SOD3 deletion impairs maternal behavior via alterations in FGF/FGFR-prolactin signaling axis. *Cell Rep*. 2024 Oct;43(10):114789.
99. Latchney SE, Cadney MD, Hopkins A, Garland T. Maternal upbringing and selective breeding for voluntary exercise behavior modify patterns of DNA methylation and expression of genes in the mouse brain. *Genes Brain Behav*. 2023 Dec;22(6):e12858.
100. Campbell TS, Donoghue K, Roth TL. Gene Expression After Exercise Is Disrupted by Early-Life Stress. *Dev Psychobiol*. 2025 Jan 8;67(1).
101. Keiser AA, Dong TN, Kramár EA, Butler CW, Chen S, Matheos DP, et al. Specific exercise patterns generate an epigenetic molecular memory window that drives long-term memory formation and identifies ACVR1C as a bidirectional regulator of memory in mice. *Nat Commun*. 2024 May 7;15(1):3836.
102. Barati S, Fabrizio C, Strafella C, Cascella R, Caputo V, Megalizzi D, et al. Relationship between Nutrition, Lifestyle, and Neurodegenerative Disease: Lessons from ADH1B, CYP1A2 and MTHFR. *Genes (Basel)*. 2022 Aug 22;13(8):1498.
103. Piniyaprasath K, Hasegawa M, Iwamoto Y, Kamimura R, Yusuf ASH, Fujii N, et al. Effects of treadmill running on anxiety- and craniofacial pain-like behaviors with histone H3 acetylation in the brain of mice subjected to social defeat

## Exercício físico, epigenética e sistema nervoso central

- stress. PLoS One. 2025 Jan 27;20(1):e0318292.
- 104.Liang J, Wang H, Zeng Y, Qu Y, Liu Q, Zhao F, et al. Physical exercise promotes brain remodeling by regulating epigenetics, neuroplasticity and neurotrophins. *Rev Neurosci*. 2021 Aug 26;32(6):615–29.
- 105.Campbell TS, Donoghue K, Roth TL. Unlocking the epigenome: Stress and exercise induced Bdnf regulation in the prefrontal cortex. *Neurotoxicol Teratol*. 2024 May;103:107353.
- 106.Campbell TS, Donoghue KM, Ghosh U, Nelson CM, Roth TL. Early Life Stress Affects Bdnf Regulation: A Role for Exercise Interventions. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 3;23(19):11729.
- 107.Xu M, Zhu J, Liu XD, Luo MY, Xu NJ. Roles of physical exercise in neurodegeneration: reversal of epigenetic clock. *Transl Neurodegener*. 2021 Aug 13;10(1):30.
- 108.Spartano NL, Wang R, Yang Q, Chernofsky A, Murabito JM, Levy D, et al. Association of Physical Inactivity with MRI Markers of Brain Aging: Assessing Mediation by Cardiometabolic and Epigenetic Factors. *J Alzheimers Dis*. 2023;95(2):561–72.
- 109.Mallick R, Duttaroy AK. Epigenetic modification impacting brain functions: Effects of physical activity, micronutrients, caffeine, toxins, and addictive substances. *Neurochem Int*. 2023 Dec;171:105627.
- 110.Rapps K, Marco A, Pe'er-Nissan H, Kisliouk T, Stemp G, Yacidi G, et al. Exercise Rescues Obesogenic-Related Genes in the Female Hypothalamic Arcuate Nucleus: A Potential Role of miR-211 Modulation. *Int J Mol Sci*. 2024 Jun 29;25(13):7188.

**Observação:** os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.

