

EPIGENÉTICA:

Um conceito promissor a ser explorado na área médica.

A definição atual de Epigenética foi mencionada primeiramente em 1996 e inclui: “o estudo das mudanças de função gênica, herdadas meiótica e/ou mitoticamente, que não podem ser explicadas por mudança na sequência de DNA” (Russo VEA, 1996).

Trata-se, portanto, do estudo de mecanismos responsáveis por um fenômeno que intrigou pesquisadores por um período de tempo razoável: apesar de todas as células somáticas de nosso organismo compartilharem o mesmo patrimônio genético, ou seja, os mesmos genes, elas são capazes de se diferenciar para compor diferentes órgãos e tecidos e apresentarem funções biológicas muito distintas umas das outras. Ou seja, diferentes tipos celulares mantêm diferentes genes ativos e mesmo uma célula pode expressar diferentes conjuntos de genes ao longo de diferentes fases de sua vida.

Este mecanismo é tão fascinante e complicado e esta envolvido, juntamente com outros fenômenos biológicos naturais, no processo que permite que uma única célula ovo de origem a um organismo complexo como o nosso.

Mecanismos Epigenéticos: o substrato bioquímico dos fenômenos epigenéticos.

Os Mecanismos Epigenéticos são conhecidos genericamente como modificações covalentes de DNA. Nos genes passíveis de controle epigenético, encontramos

repetições do dinucleotídeo CG mais especificamente citado como CpG (Citosina precedendo Guanina) nas regiões promotoras ou primeiros exons destes genes. Estes dinucleotídeos podem receber um grupo Metil por intermédio de enzimas conhecidas como Dnmts (DNA-metiltransferases) que são responsáveis pela manutenção ou mudança do padrão de metilação dos genes durante os processos de divisão celular. Um família de proteínas conhecidas como “CpG binding proteins” (proteínas de ligação ao CpG) podem se ligar a estas regiões metiladas e determinarem a interação com outras proteínas como as Histonas de acetilases, Histonas metiltransferases e as proteínas formadoras do Complexo Remodelador do Nucleossomo. As duas primeiras interagem com as Histonas do Core, que são proteínas ao redor das quais a dupla fita de DNA é enrolada, constituindo o primeiro grau de compactação da cromatina que é conhecido como Nucleossomo.

Portanto a metilação de um gene determina uma série de reações químicas que culminam na compactação do DNA aonde ele se localiza, sendo a região identificada estruturalmente como Heterocromatina. Este grau de compactação da cromatina impede que os fatores de transcrição tenham acesso aos genes aí localizados, ao passo que genes não metilados, localizados nas áreas conhecidas como Eucromatina estão mais expostos

aos fatores de transcrição, pela menor compactação do material genético nestas regiões do DNA.

Estes são os mecanismos inter-relacionados através dos quais um gene metilado se torna “silenciado”.

A Epigenética pode estar por trás da fisiopatologia de algumas doenças como o Câncer.

O estudo da Epigenética vêm ganhando destaque uma vez que muitos pesquisadores estão atribuindo importância, equivalente a das mutações, aos mecanismos epigenéticos na gênese de comorbidades de grande interesse médico como as neoplasias.



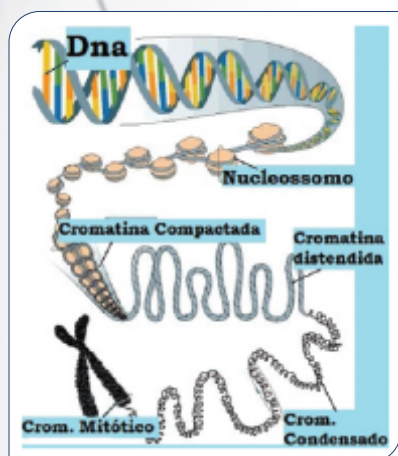
De uma maneira geral, genes supressores de tumor (que são genes envolvidos no reparo de DNA, controle do ciclo celular, apoptose, angiogênese, interações célula a célula, entre outras funções) podem se tornar metilados, e, portanto, se tornarem inativos e incapazes de impedirem a transformação maligna de uma célula.

Por outro lado, os proto-oncogenes (genes que promovem a transformação maligna da célula) podem se tornar não metilados e, portanto, passam a ser ativamente transcritos e determinam o aparecimento de câncer.

Acrescentasse o fato de que a diminuição da taxa global de metilação do DNA pode determinar instabilidade do material genético e o aumento da probabilidade de quebra das fitas do DNA e, conseqüentemente, apoptose celular (morte celular). Estes fenômenos têm sido observados por alguns autores nos hepatócitos da doença hepática alcoólica, na lesão artereosclerótica, nos neurônios de pacientes com Alzheimer e mesmo em células neoplásicas.

A influência de fatores metabólicos nas doenças esporádicas: possível influencia nos mecanismos epigenéticos das células dos órgãos comprometidos.

A via metabólica dos aminoácidos sulfurados, que envolve as reações cíclicas que originam nutrientes de carbono único, são a fonte dos grupos metil que são utilizados pelas diferentes metiltransferases, entre elas as Dnmts. Estas vias envolvem o metabolismo dos aminoácidos Homocisteína e Cisteína. De uma maneira geral a eficiência destas vias pode ser comprometidas por uma série de fatores que podem se sobrepor na determinação da quebra da homeostasia normal destes metabolitos: deficiências nutricionais (folato, vitamina B-6 e B12), polimorfismos e mutações das enzimas envolvidas no metabolismo destes aminoácidos (como exemplo podemos citar a alteração genética C677T da enzima Metilnotetrahidrofolato Redutase) e a presença crônica de mediadores inflamatórios sistêmicos (como por exemplo na doença vascular artereosclerótica, na obesidade e no sedentarismo).



Os diferentes graus de compactação do material genético.

Desta forma, fatores ambientais (tipo de dieta, possíveis deficiências nutricionais, contatos com algumas substâncias químicas, sedentarismo, etc) diante das características constitucionais e até mesmo patológicas pré-existentes de cada indivíduo podem influenciar negativamente os mecanismos epigenéticos em alguns tecidos e órgãos, determinando, em última análise, a persistência do estímulo lesivo de doenças crônicas e o aparecimento de morbidades potencialmente graves como o câncer.

Para acrescentarmos um exemplo, vemos que uma parcela considerável dos cânceres colorretais apresenta a metilação dos genes de reparo de DNA como o evento iniciador do desenvolvimento tumoral. Com os genes do sistema de reparo silenciados, a célula intestinal pode acumular uma série de mutações do DNA que culminam com o aparecimento do câncer. O “silenciamento” destes genes pode ser motivado pela interação entre os fatores ambientais e a predisposição individual ao desenvolvimento desta doença (polimorfismos, condições metabólicas ou mesmo patológicas pré-existentes).

WWW.CENTRODEGENOMAS.COM.BR - TEL. 11 5079 9593

NTO: R. Leandro Dupré, 967 - VI. Clementino - São Paulo / SP.

ADM: R. Afonso Celso, 469 - VI. Mariana - São Paulo / SP.

Todas as edições estão disponíveis para consulta e impressão no www.cartamolecular.com.br

Autor: Dr. Luis Gustavo - Editoração: Natasha Vilhena - Produção: Aldeia Brasil

Certificações:

