EPIGENÉTICA E OBESIDADE: COMO FATORES EXTERNOS TÊM INFLUÊNCIA NA EXPRESSÃO GÊNICA

EPIGENETICS AND OBESITY: HOW EXTERNAL FACTORS INFLUENCE GENE EXPRESSION

Ingrid Barbarote Rodrigues[1]
Maria Luiza Duarte Barbuti Teixeira[2]
Nathally Claudiane Santos de Souza[3]

RESUMO: A obesidade é um grave problema de saúde pública mundial, com estimativas cada vez mais preocupantes e alarmantes, sendo uma doença com múltiplas origens, mas com influências externas, os estudos envolvendo genética e epigenética têm ganhado espaço para melhor compreensão do funcionamento da doença, bem como tratamentos mais específicos e individualizados. Esta revisão bibliográfica abordará acerca de como os mecanismos epigenéticos influenciam na expressão gênica da obesidade quando exposto aos fatores externos.

Palavras-chave: Epigenética, Obesidade, Expressão gênica.

ABSTRACT: Obesity is a serious global public health problem, with increasingly worrying and alarming estimates, being a disease with multiple origins, but with external influences, studies involving genetics and epigenetics have gained space to better understand how the disease works, as well as more specific and individualized treatments. This literature review will address how epigenetic mechanisms influence obesity gene expression when exposed to external factors.

Keywords: Epigenetics, Obesity, Gene Expression.

[1] Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário UniFatecie, ingridbarbarote14@gmail.com.
[2] Mestre; Professora orientadora do Centro Universitário UniFatecie, maria.fatecie@fatecie.edu.br.
[3] Doutora, Coordenadora do curso de Biomedicina do Centro Universitário UniFatecie, nathally.santos@fatecie.edu.br.

INTRODUÇÃO

Conhecida como uma área da genética, a epigenética é um campo relativamente novo de estudos que pode ser explicado como as alterações na expressão gênica, sem que tenha modificações na sequência de bases nitrogenadas que compõem o genoma (García et al., 2012). Entre as respostas que a epigenética procura estão compreender a interação entre o biológico e os fatores externos, como eles influenciam a expressão do DNA, em doenças multifatoriais (Althoff, 2020). Exemplificativamente, as moléculas que constituem o radical envolvido na metilação são provenientes da dieta e quando ocorrem as modificações, a depender do local, possuem a capacidade de inativar o gene (Muller; Prado, 2008).

A obesidade se enquadra nas doenças com várias origens, sendo metabólica, genética e possui influência de fatores ambientais (Pereira; Rodrigues; Cortez, 2019). Classificada como uma hipertrofia e hiperplasia das células que compõe o tecido adiposo comprometendo suas funções, a obesidade se tornou um problema de saúde pública mundial (Pant et al., 2021), principalmente pelo fato de ocasionar um baixo grau de inflamação e assim, se relacionando como fator de risco para o agravamento ou desenvolvimento de outras doenças como Diabetes tipo II, dislipidemias, síndromes metabólicas, aterosclerose, doenças cardiovasculares, doenças pulmonares, esteatose hepática não alcóolica, distúrbios relacionados ao sono, transtornos de humor e Covid-19 (Pereira; Rodrigues; Cortez, 2019).

O acúmulo de tecido adiposo pode ser gerado por desequilíbrio nutricional, ou seja, maior ingestão de calorias do que o gasto energético, mas também pelo estilo de vida sedentário, fatores sociológicos, fatores genéticos e epigenéticos (Lima, 2021). Dentre os fatores ambientais que tem a capacidade de alterar a expressão gênica: as drogas, a prática de exercícios físicos, o envelhecimento, o ambiente intrauterino, o estresse, o microbioma e hábitos alimentares, em que esses hábitos são apontados como uma das causas principais das modificações epigenéticas (Passamani, 2019).

Para que o organismo funcione de forma equilibrada, se faz necessário que a homeostase energética se estabeleça, sendo que esse equilíbrio é o produto das funções de um conjunto de genes, e mutações nesses genes podem gerar maior expressão da obesidade. Como a leptina, um hormônio peptídico, que tem como objetivo estabilizar a homeostase (Lima, 2021). Os estudos que tratam da obesidade e da genética que envolvem a patologia a cada dia ganham mais notoriedade diante do ambiente obesogênico que vem sendo criado em todo o mundo. Os alimentos pobres em nutrientes, mas energeticamente densos, mais rápidos e mais facilmente acessíveis somado a ausência de atividade física tornam esses fatores ambientais/externos agentes importantes na ativação ou silenciamento de genes (Cintra et al., 2020).

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho se trata de uma revisão bibliográfica realizada nas bases de dados, tais como o Google Acadêmico, PubMed, Mendeley e Scielo, observando os artigos disponíveis nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola de 2000 a 2023. Na base de dados foram utilizadas as

palavras-chave *"epigenética", "obesidade", "mecanismos epigenéticos", "regulação epigenétic"* e *"citocinas",* para eficácia dos resultados, foi incluído o "and" entre os descritores. Para serem selecionados, os artigos deveriam atender os requisitos de serem da faixa etária adulta, e apresentarem concordância de informações, apresentando estudos relevantes a pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A metilação do DNA, pode ser descrita como uma modificação caracterizada como covalente e estável por adicionar um grupo metil na sequência de citocina seguida por uma guanina que passa a se chamar dinucleotídeos CpG (Cavagnari, 2012). Existem regiões do DNA em que são mais prováveis de se encontrar essas moléculas e que recebem o nome de ilhas CpG, além disso, a reação de adição é catalisada por enzimas DNMT, gerando uma 5-metilcitocina (Obri; Claret, 2019).

A localização que ocorre a metilação é determinante para induzir ou reduzir a expressão gênica, por exemplo, se acontecer mais próxima aos sítios de iniciação da transcrição pode haver bloqueio e/ou redução, entretanto se for ao longo do gene pode ser que tenha estímulos para expressão (Pham; Lee, 2017). As enzimas que participam da reação são DNMT1, DNMt2, DNMT3a e DNMT3b (Fonseca; Costa Jr.; Silveira, 2021) e essas utilizam SAM (S-adenosilmetiona) como doador do radical metil e seus níveis séricos dependem da disponibilidade de nutrientes ingeridos como a colina, metionina, folato, vitamina B6 e B12 (Castellano-Castillo et al., 2020). Além disso, a fase de desenvolvimento de crianças pode ser crucial para o desenvolvimento da obesidade na fase adulta, se houver maior disponibilidade de alimentos que possuam o grupo metil (Pant et al., 2021)

A metilação tem interferência na expressão gênica por mecanismos diretos e indiretos e pela acessibilidade modificada na cromatina. Pode ser feita ainda associações de que o DNA hipometilado está com cromatina ativa (acetilada) e DNA hipermetilado está com cromatina inativada (hipoacetilada) (Muller; Prado, 2008). Sendo assim, a metilação possuí papel regulatório e mediador na resposta biológica do organismo às exposições ambientais (Loh et al., 2019).

Outra forma que pode haver modificação de como os genes se expressam está quando o DNA se associa a algumas proteínas que, após se condensarem, formam a unidade básica funcional da cromatina, estrutura chamada de nucleossomo e essas proteínas são as histonas. A cromatina se forma a partir de octâmeros de histonas que o DNA se enrola, fato que garante estabilidade estrutural (Garcell et al., 2020). As modificações das histonas ocorrem em locais chamados de domínio central e cauda N-terminal, sendo que quando há alterações, também há regulação da acessibilidade ao DNA (Muller; Prado, 2008). Em órgãos metabólicos, essas alterações nas histonas influenciam na regulação gênica quando expostas a estímulos ambientais (Gao et al., 2021).

Sendo assim, há diferentes maneiras de modificar as histonas, como também há diversas enzimas envolvidas nesse processo, e as mais estudadas são: as acetiltransferases responsáveis por hiperacetilar as histonas, relaxar o nucleossomo e ativação da expressão gênica; e as histonas desacetilases que realiza o processo antagônico, desacetilando histonas, condensando o nucleossomo e silenciando o gene (Cavagnari, 2021).

A reação de acetilação é definida como a adição de um radical acetil em uma lisina ou resíduo de arginina, com maior especificidade, na cauda terminal N de H3 e H4 da lisina (Wu et al., 2023). Além disso, a reação é catalisada por histonas acetiltransferases específicas, chamadas de HATs. Pode ocorrer também a metilação das histonas nas caudas terminais N de H3 e H4 dos aminoácidos arginina e lisina, sendo que para ser repressiva ou ativa, depende da posição da metilação e do estado, e as enzimas que participam catalisando a reação são as histonas metiltransferases (Obri; Claret, 2019).

Saber os mecanismos que modificam a expressão gênica serve de base para entender que após a estocagem de energia na forma de gordura no tecido adiposo, vários genes sofrem alterações para que seja regulado o novo metabolismo energético e fatores epigenéticos estão sendo um bom caminho para essa explicação, como por exemplo, na obesidade e Diabetes mellitus II (Gao et al., 2021). Essa regulação pode ser explicada por metabólitos e nutrientes ingeridos serem substratos ou cofatores para as enzimas, como é o caso da acetil-CoA, que é derivada do metabolismo da glicose e de ácidos graxos, tem influência nas histonas acetiltransferases (Obri; Claret, 2019).

Portanto, a nutrição se faz importante, visto que os alimentos que um indivíduo consome influencia diretamente na modulação epigenética, além de dietas com má distribuição de macronutrientes terem a capacidade de causar perturbações nos neurônios responsáveis pelo balanço energético (Pant et al., 2021).

Além disso, dietas com alto teor de lipídios induzem ao aumento gradativo do peso corporal e a deposição de calorias como gordura nos adipócitos, fatores esses que acarretam consequências negativas na sensibilidade à insulina. Medidas como redução na ingestão calórica diária e exercícios físicos têm seus reflexos em reduzir a massa gorda e retardar o possível aparecimento de doenças com origens metabólicas (Ouni; Schürmann, 2020).

O tecido que armazena os triglicerídeos como energia é composto por célular denominadas de adipócitos e atua como órgão endócrino, visto que secreta e expressa algumas substâncias como adipocinas e adipocitocinas, entre elas a apelina, uma adipocina que há um aumento da expressão e dos níveis séricos quando há obesidade e se relaciona a hiperinsulinemia, além do fator angiogênico, ou seja, a formação de novos vasos sanguíneos e que pode ser um fator alarmante para câncer (Leite; Rocha; Brandão-Neto, 2009).

CONCLUSÃO

Com esse estudo pode-se concluir que a obesidade é uma patologia que atinge milhares de indivíduos no mundo todo e possui múltiplas origens, sendo que o ambiente inserido e hábitos podem modificar a forma com que os genes reagem à essas exposições. Este estudo teve como objetivo demonstrar que manipulações dietéticas, o ambiente em que se vive e ações diárias poderiam estimular ou repreender que doenças se manifestem, como a obesidade. A constante facilidade em encontrar alimentos ultraprocessados e/ou energeticamente densos em associação com uma rotina de vida sedentária têm sido fatores cruciais para o desenvolvimento de forma explosiva dessa patologia. O melhor entendimento de como funciona essa relação dos fatores externos e dos genes, abre um caminho de muitas possibilidades para melhores opções de tratamento dos pacientes, bem como estratégias mais precisas de prevenção do desenvolvimento da comorbidade.

REFERÊNCIAS

ALTHOFF, Bruno Barros. **Herança epigenética da obesidade: promovendo um letramento científico crítico através de uma questão sociocientífica**. Tese (Doutorado de Pós-Graduação em Ensino, Filosofia e História das Ciências) - Universidade Federal da Bahia e Universidade Estadual de Feira de Santana, Salvador, Bahia. 2020.

CASTELLANO-CASTILLO, Daniel et al. Epigenetic regulation of white adipose tissue in the onset of obesity and metabolic diseases. **Obesity Reviews**, v. 21, n. 11, p. e13054, 2020.

CAVAGNARI, Brian M. Regulation of gene expression: how do epigenetic mechanisms work. **Archivos argentinos de pediatria**, v. 110, n. 2, p. 132-136, 2012.

CINTRA, Fernanda Fregato et al. Influência da nutrição na expressão de genes relacionados à obesidade. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 24, n. 2, p. 81-85, 2020.

FONSECA, Pedro Emilio Rodrigues; COSTA JR, Cassio Valério; SILVEIRA, Bianca Ferreira. **Epigenética e sua relação com algumas doenças**. Tese (Trabalho de Conclusão de Curso) - UNA, Catalão, 2021.

GAO, Wei et al. Epigenetic regulation of energy metabolism in obesity. **Journal of Molecular Cell Biology**, v. 13, n. 7, p. 480-499, 2021.

GARCELL, Alejandro Jesús Bermúdez et al. Mecanismos básicos de la epigenética. **Correo Científico Médico de Holguín**, v. 24, n. 1, 2020.

GARCÍA, Robles et al. Epigenetics: definición, bases moleculares e implicaciones em la salud y en la evolución humana. **Revista Ciencias de la Salud**. V.10, n. 1, p. 59-71, 2012.

LEITE, Lúcia Dantas; DE MEDEIROS ROCHA, Érika Dantas; BRANDÃO-NETO, José. Obesidade: uma doença inflamatória. **Ciência & Saúde**, v. 2, n. 2, p. 85-95, 2009.

LIMA, Jéssica Muriele da Silva. **Influência genética na obesidade**. Tese (Trabalho de Conclusão de Curso) Ciências Biológicas - Modalidade Médica, PUC Goiás, 2021.

LOH, Marie et al. Epigenetic disturbances in obesity and diabetes: Epidemiological and functional insights. **Molecular Metabolism**, v. 27, p. S33-S41, 2019.

MULLER, Henrique Reichmann; PRADO, Karin Braun. Epigenética: um novo campo da genética. **Rubs**, v. 1, n. 3, p. 61-69, 2008.

OBRI, Arnaud; CLARET, Marc. The role of epigenetics in hypothalamic energy balance control: implications for obesity. **Cell Stress**, v. 3, n. 7, p. 208, 2019.

OUNI, Meriem; SCHÜRMANN, Annette. Epigenetic contribution to obesity. **Mammalian Genome**, v. 31, n. 5-6, p. 134-145, 2020.

PANT, Richa et al. Epigenetic regulation of adipogenesis in development of metabolic syndrome. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 8, p. 619888, 2021.

PASSAMANI, Camila Filipeto. **Benefícios da epigenética aplicados ao campo da nutrição e sua associação na prevenção de doenças crônicas não transmissíveis**. 2019. Dissertação (Trabalho de Conclusão de Curso) - Faculdade Federal do Pampa, Itaqui, Santa Catarina, 2019.

PEREIRA, Vanessa; RODRIGUES, Carina; CORTEZ, Filipa. Fatores genéticos, epigenómicos, metagenómicos e cronobiológicos da obesidade. **Acta Portuguesa de Nutrição**, n. 17, v. 17, p. 22-26. 2019.

PHAM, Tho X; LEE, Ji-Young. Epigenetic Regulation of Adipokines. **Internacional Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 8, p. 1740, 2017.

WU, Yan-Lin et al. Epigenetic regulation in metabolic diseases: mechanisms and advances in clinical study. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 8, n. 1, p. 98, 2023.