

# CLINICA DE EPIGENÉTICA

## DIFERENÇA BÁSICA ENTRE GENÉTICA E EPIGENÉTICA

(TERCEIRA PARTE - FINAL)

---

"A vida é como andar de bicicleta. Para manter o equilíbrio, você deve continuar se movendo."

[Albert Einstein](#)

## TERCEIRA PARTE - FINAL OS SERES HUMANOS – ALGUMAS ALTERAÇÕES

Nos humanos também existem mecanismos epigenéticos associados ao desenvolvimento do embrião. A **síndrome do X frágil** é uma doença que causa ao portador retardamento mental, macro-orquidia<sup>aumento dos testículos</sup>, proporção facial anormal, como face alongada, orelhas grandes e mandíbula proeminente. Essa síndrome é causada por uma mutação no gene **FMR1** que apresenta repetições no desencadeamento da doença pois a hipermetilação dessa região ocasiona o **silenciamento** do gene. Deste modo, a ausência da proteína FMR1 é responsável pelos sintomas, ilustrando assim como as modificações epigenéticas são importantíssimas para a manutenção do equilíbrio, ou seja, da homeostase.

### Dimorfismo sexual

Embora o sexo masculino e feminino compartilhem os mesmos genomas autossômicos, dimorfismo sexual é comumente causado por expressão gênica sexo-específica. No homem são os cariótipos XX (mulher) e XY (homem) os responsáveis, sendo a testosterona quem define as vias de expressão gênica.

A marcação deve se preservar e não ser apagada através das gerações e deve ser herdada por um organismo do sexo oposto. Essas marcas epigenéticas controlam o desenvolvimento sexualmente dimórfico anteriores a secreção de testosterona e canalizam (resistir a mudanças de perturbações genéticas e ambientais) respostas sexo-específicas ontogenéticas esteroides sexuais.

### Inativação do cromossomo X

A inativação do cromossomo X ocorre nas mulheres como um mecanismo de compensação de dosagem gênica. Os cromossomos sexuais X e Y foram originados de cromossomos autossômicos, o primeiro mantendo mais de 95% dos genes ancestrais, e o segundo somente 2%. Assim, como as mulheres apresentam cariótipo com dois X (XX) e os homens com somente um X (XY), há um desequilíbrio genético para os genes ancestrais. A solução é a inativação transcricional de um dos cromossomos X. Tal processo começa com a regulação positiva do Xist RNA não codificante, que resulta no silenciamento da maioria dos genes ligados ao X, assumindo um estado reprimido da cromatina. A inativação se inicia com a expressão de Xist RNA longo não codificante do cromossomo a ser silenciado. O Xist RNA reveste o cromossomo em cis, levando ao rápido esgotamento de RNA polimerase II e marcações de histonas na eucromatina. Posteriormente, o cromossomo revestido se torna rico em marcadores de metilação e de ubiquitinação de histonas repressivas. E adicionalmente, uma reorganização espacial do cromossomo X é desencadeado pelo revestimento de Xist RNA.

# CLINICA DE EPIGENÉTICA

## DIFERENÇA BÁSICA ENTRE GENÉTICA E EPIGENÉTICA

(TERCEIRA PARTE - FINAL)

A epigenética possui muitas aplicações médicas. Em doenças genéticas congênitas, a epigenética possui um papel importante, como no caso da [síndrome de Angelman](#) e na [síndrome de Prader-Willi](#). Estas são doenças genéticas normais causadas por deleções nos genes, mas não são comuns porque os indivíduos afetados são essencialmente [heterozigotos](#) devido ao [imprinting genômico](#), e desta maneira um único gene "desligado" é suficiente para causar a doença, quando na maioria das doenças genéticas seria necessário que as duas cópias dos genes fossem "desligadas".

### Doença com fortes evidências epigenéticas

<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Cognitivo e psicológico</li><li>- Esquizofrenia</li><li>- Bipolar</li><li>- Alzheimer</li><li>- Autismo</li><li>- Transtorno depressivo maior</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Câncer – todos os tipos</li><li>• Asma</li><li>• Doença cardiovascular</li><li>• Doença pulmonar obstrutiva crônica</li><li>• Diabetes mellitus tipo 2</li><li>• Enfisema</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Autoimune</li><li>- Lúpus</li><li>- Reumatoide</li><li>- Osteoartrite</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Endometriose</li><li>• Disbiose microbiana</li><li>• Obesidade</li></ul>

## IMPRINTED

As marcações epigenéticas ocorrem desde o desenvolvimento embrionário, e no embrião, elas distinguem os cromossomos herdados do pai e da mãe. As marcações dos genes **imprinted**, são inativados ou no cromossomo materno ou no cromossomo paterno, passando a ser expresso monoalelicamente, ou seja, somente um alelo continua ativo, ou seja, da mãe ou do pai. Estas regiões de imprinting são vulneráveis a mutações recessivas e mudanças epigenéticas, pois são efetivamente haploides. Muitas desordens de desenvolvimento e algumas outras doenças, inclusive o câncer, estão ligados com genes imprinted, como esses genes geralmente estão uma única alteração epigenética ou genética na região pode perturbar muitos genes.

A vulnerabilidade do material genético às agressões impostas pelo ambiente motivou estudos sob alterações induzidas por substâncias químicas, físicas e biológicas. Dentre as principais fontes de exposição do homem a agentes mutagênicos e/ou carcinogênicos pode-se citar a alimentação em geral ou de contaminantes. Além disso, o consumo de determinadas drogas lícitas ou ilícitas podem ser danosas, na ingestão de bebidas alcoólicas e de medicamentos. Pequenas falhas na manutenção dos processos epigenéticos podem alterar a fisiologia normal da célula e desencadear o desenvolvimento de doenças. Além das síndromes com alterações epigenéticas clássicas, essas modificações têm sido cada vez

# CLINICA DE EPIGENÉTICA

## DIFERENÇA BÁSICA ENTRE GENÉTICA E EPIGENÉTICA

(TERCEIRA PARTE - FINAL)

---

mais relacionadas com inúmeras doenças humanas e afetam diferentes tecidos corporais, como em doenças neurodegenerativas, autoimune, cardiovasculares e alérgicas (rinite, rinite vasomotora, asma).

A importância da epigenética tem sido enfatizada pelo crescente número de trabalhos relatando falhas tanto nos processos de metilação DNA quanto de modificações de histona em diversos tipos tumorais. Sendo o câncer uma doença genética e epigenética, têm sido descritas alterações epigenéticas em praticamente todos os tipos tumorais, entre eles, câncer de colón, endométrio, hepáticos, do sistema nervoso, de mama, esôfago, bexiga, de pele, leucemias, ...

A epigenética é um fenômeno que ocorre naturalmente em todo mamífero também pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a idade, o ambiente, estilo de vida, estado de uma doença e pela influência de agentes químicos. Pode-se compreender que os agentes químicos influenciam no surgimento de várias doenças.

Uma das principais consequências das alterações epigenéticas é sem dúvida o desenvolvimento de câncer pois evidenciou-se que muitas falhas na metilação do DNA e nas modificações da histona estão associadas ao surgimento de diversos tipos tumorais, entre eles o câncer de colón, endométrio, hepáticos, do sistema nervoso, de mama, esôfago, bexiga, de pele, leucemias, entre outros. O estudo acerca de epigenética pode ajudar a compreender o desenvolvimento de diversas doenças, inclusive o câncer, e evoluir para descobertas de terapias de tratamento e prevenção.

Leia os artigos publicados no site [www.alergiaautoimune.com.br](http://www.alergiaautoimune.com.br)

### IMPORTANTE

As informações disponíveis no site [www.bodytalklondrina.com.br](http://www.bodytalklondrina.com.br) possui caráter informativo e educativo. No caso de consulta procurar seu médico de confiança para diagnóstico e tratamento.

*Dr. Luiz Carlos Bertoni*

Alergista - Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI)  
Member - World Allergy Organization (WAO)  
CRM-PR 5779