

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de
Pediatria no contexto do 17º Congresso
Nacional de Pediatria, para seu uso pessoal,
tal como submetido pelo autor

© 2016 pelo autor

Epigenética

**A nutrição dos nossos avós influenciou os
nossos genes?**

Rute Neves



A nutrição dos nossos avós influenciou os nossos genes?

- Epigenética - mecanismos
- Epigenética – a influencia da nutrição
- Epigenética – transgeracional

Epigenética - mecanismos

Alterações químicas ou estruturais do DNA que alteraram a forma como este é transcrito

Mas

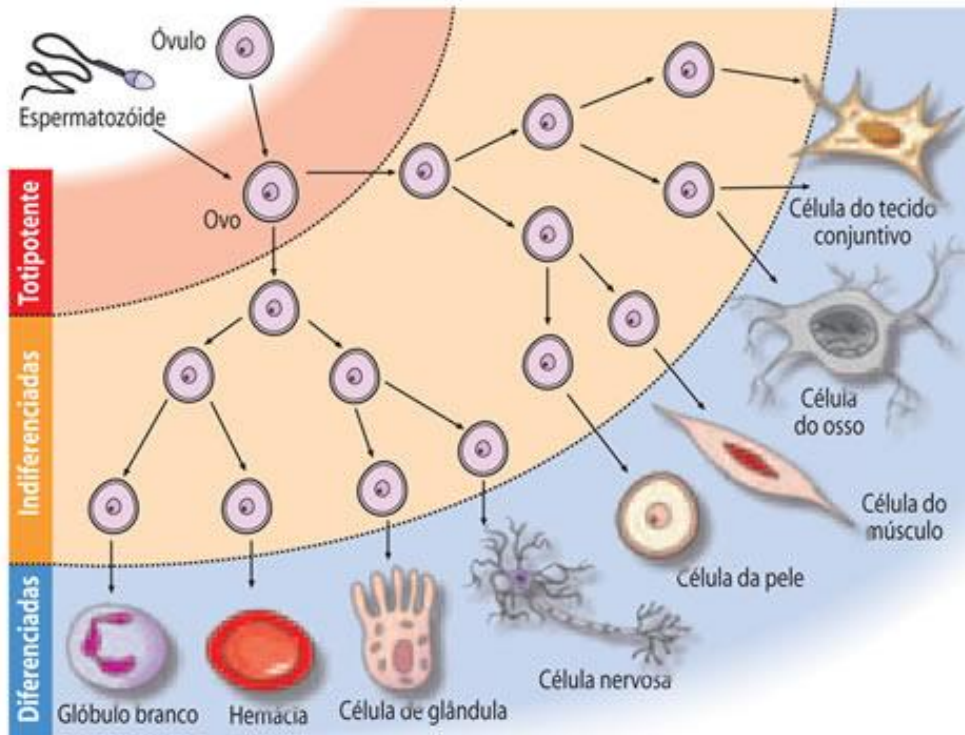
NÃO envolvem alterações na sequência de DNA

E

são hereditárias

Epigenética - mecanismos

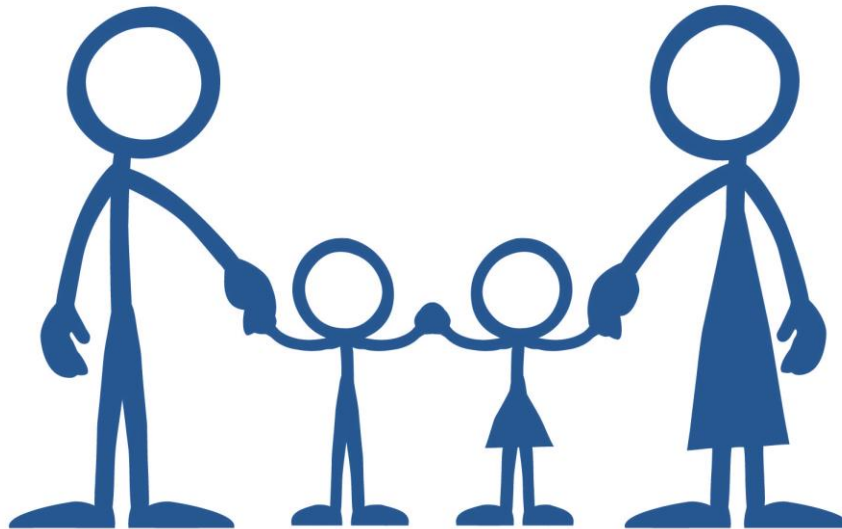
Alterações hereditárias do fenótipo que não envolvem alterações na sequência de DNA



Diferenciação celular - mitose

Epigenética - mecanismos

Alterações hereditárias do fenótipo que não envolvem alterações na sequência de DNA



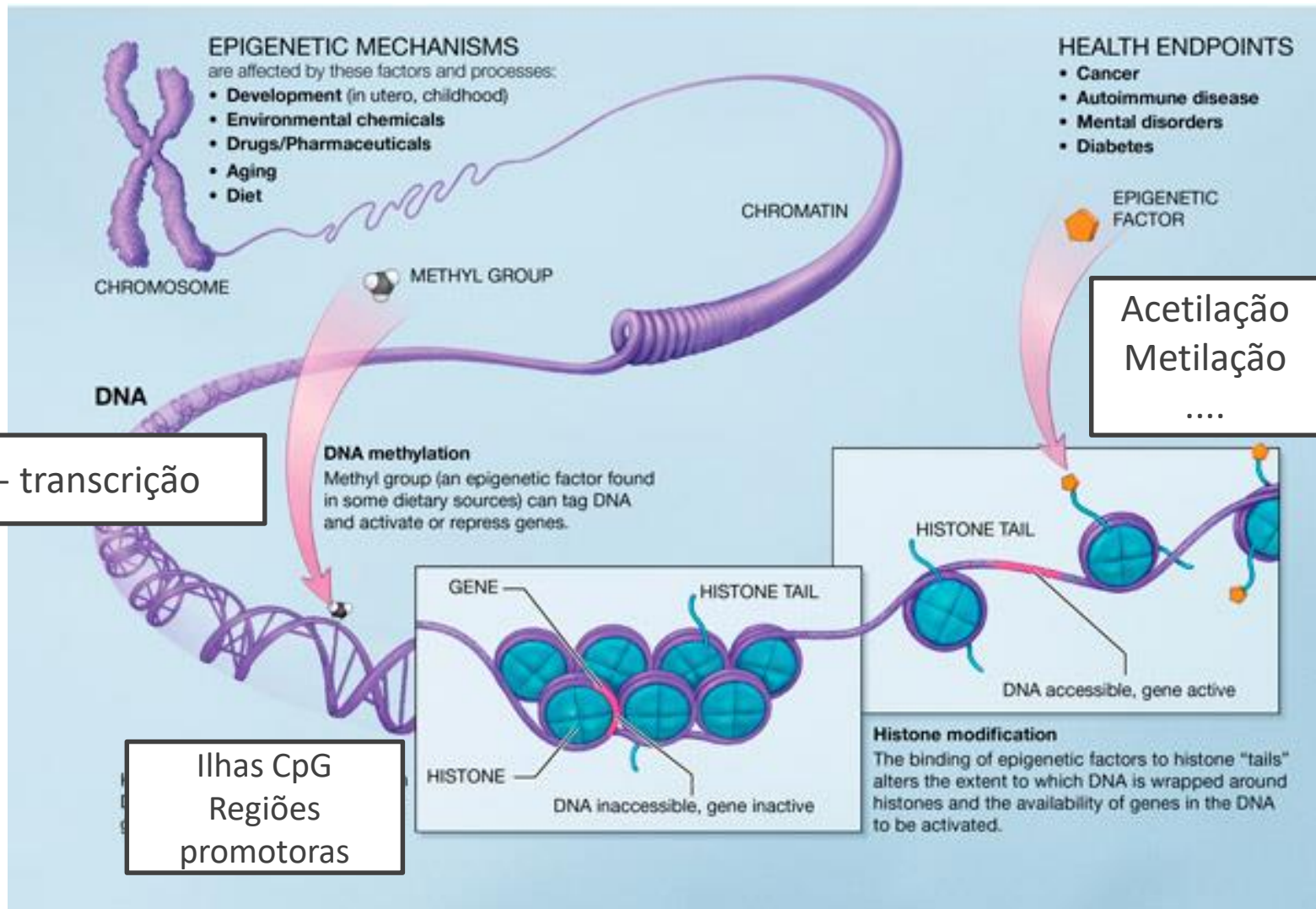
Transmissão transgeracional - meiose

Epigenética - mecanismos

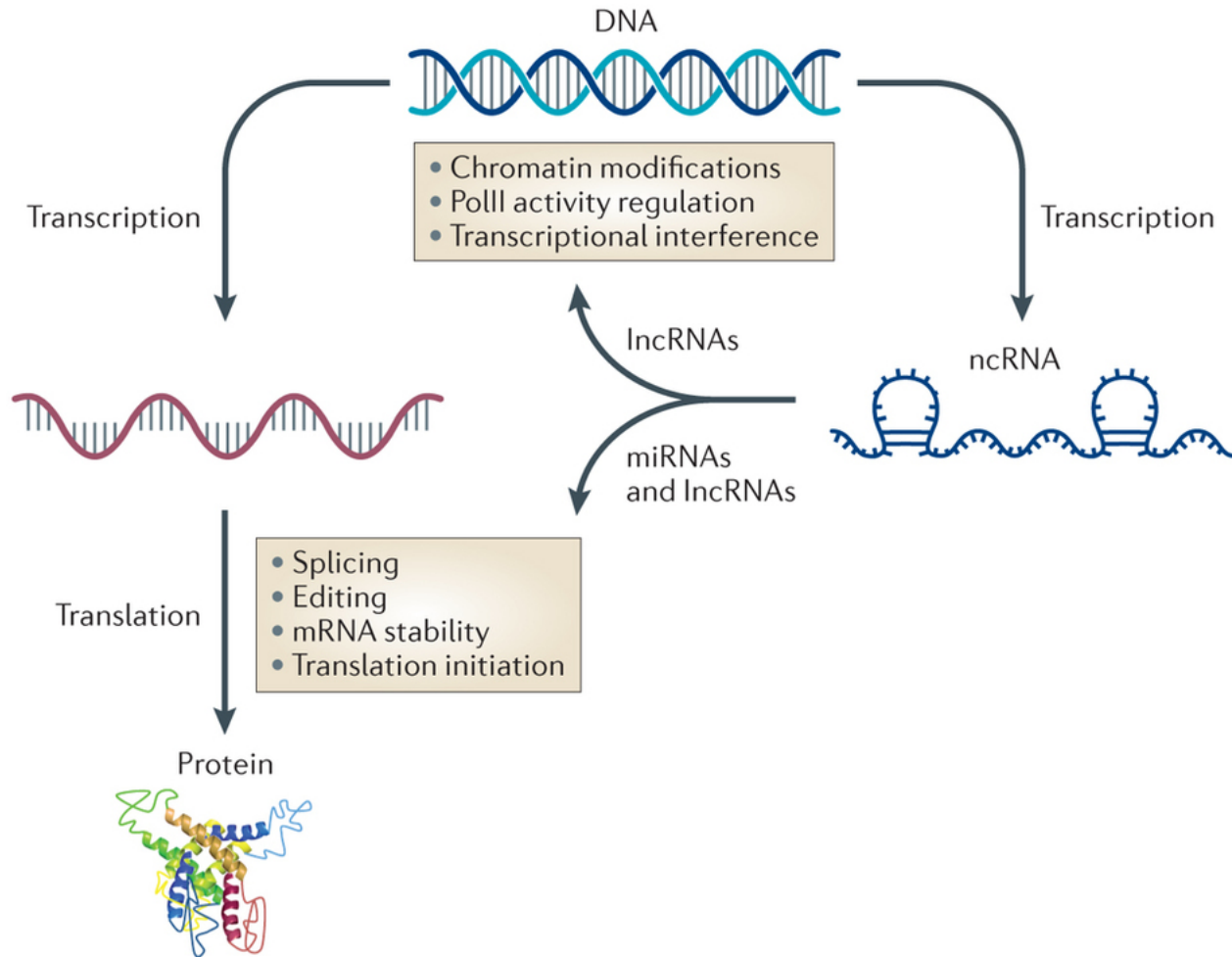
Alterações hereditárias do fenótipo que não envolvem alterações na sequência de DNA

- Metilação do DNA
- Histonas
- ncRNA

Epigenética - mecanismos



Epigenética - mecanismos



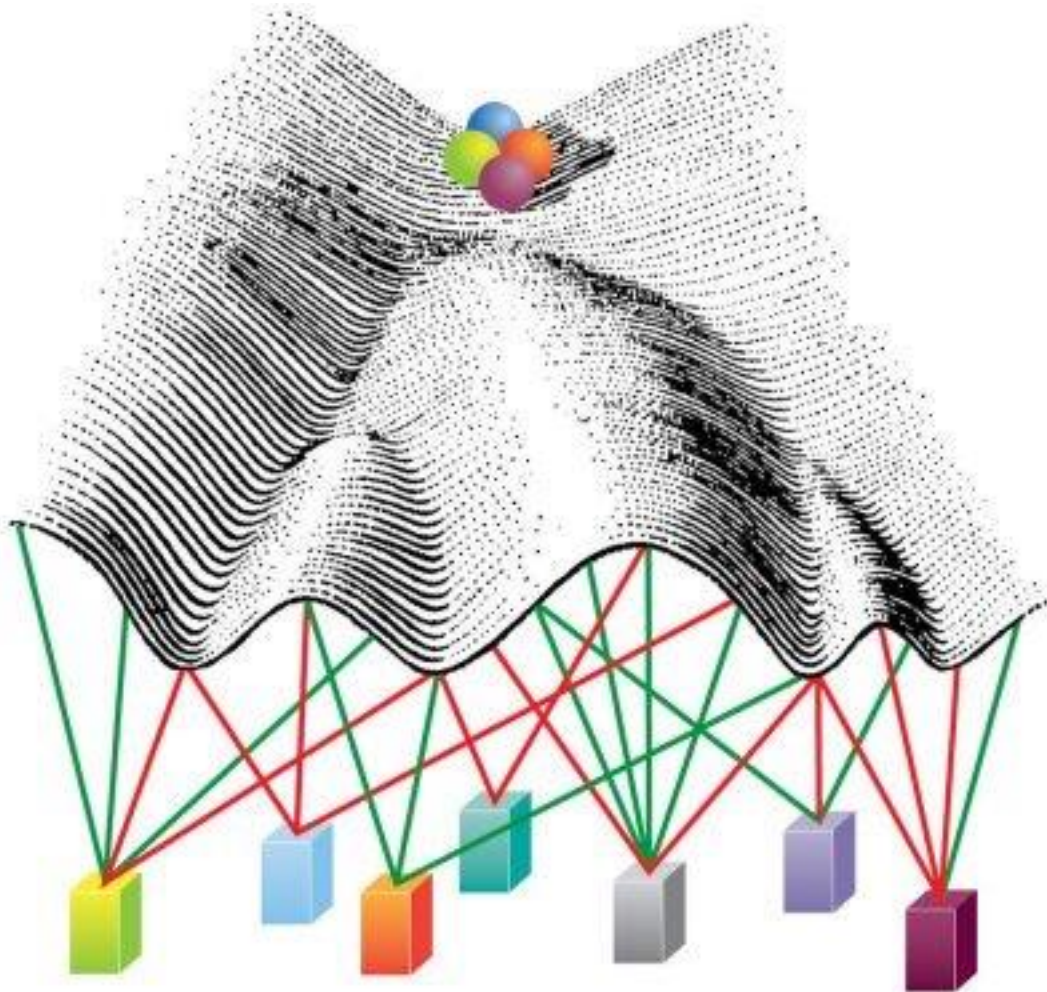
Epigenética - mecanismos

DNA

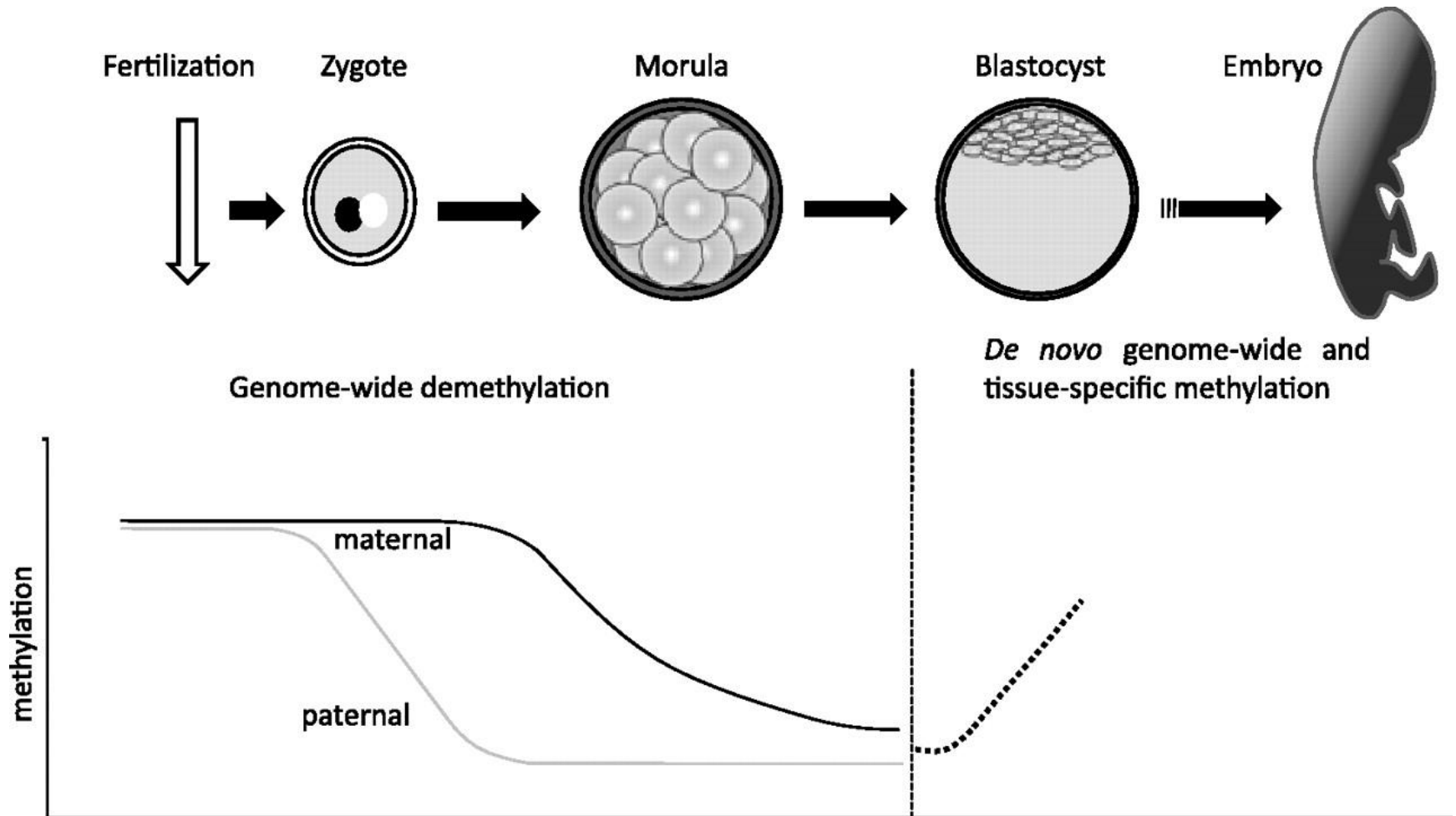


Epigenética

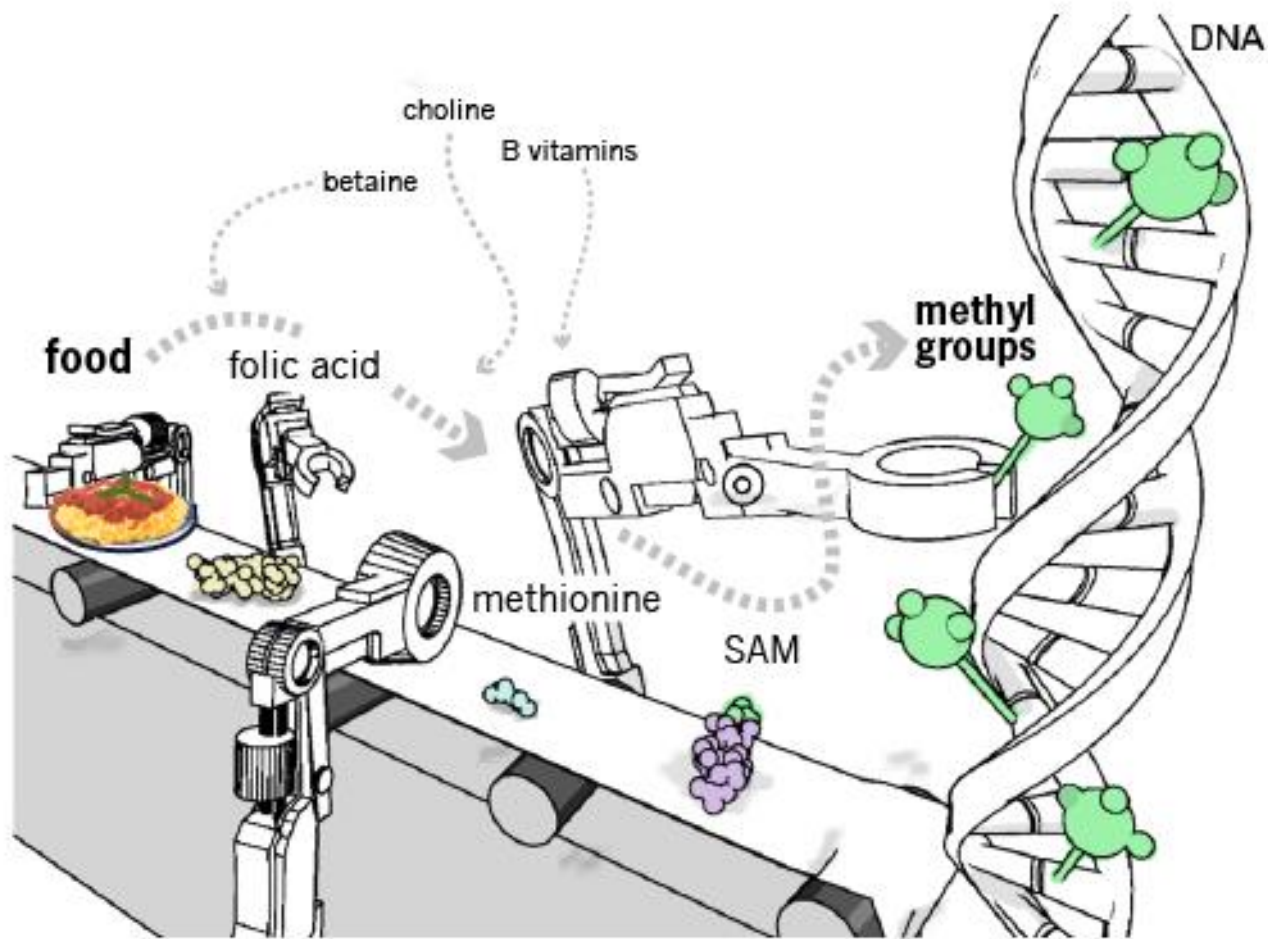
Epigenética - mecanismos



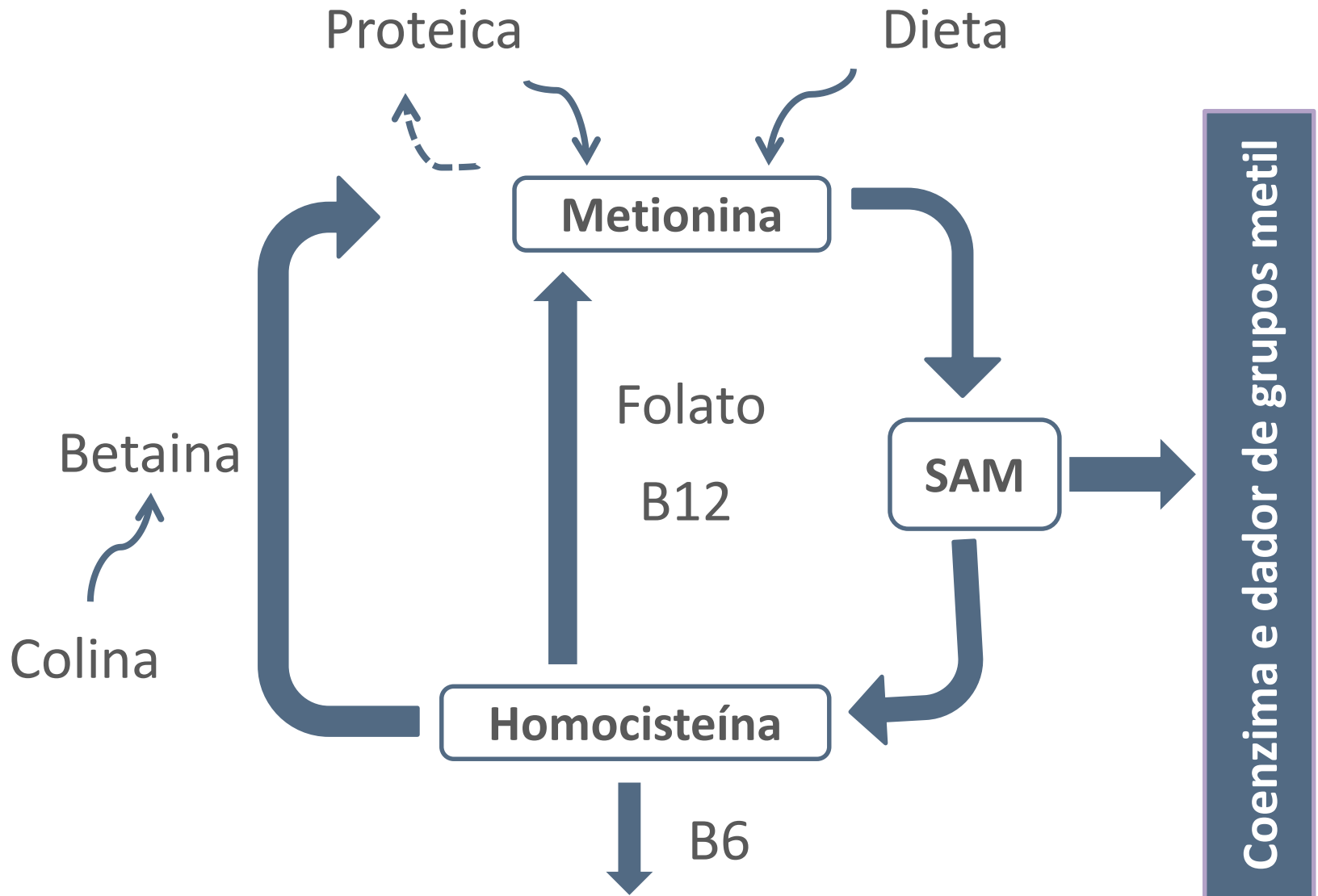
Epigenética - mecanismos



Epigenética – a influencia da nutrição



Epigenética – a influencia da nutrição



Epigenética na doença

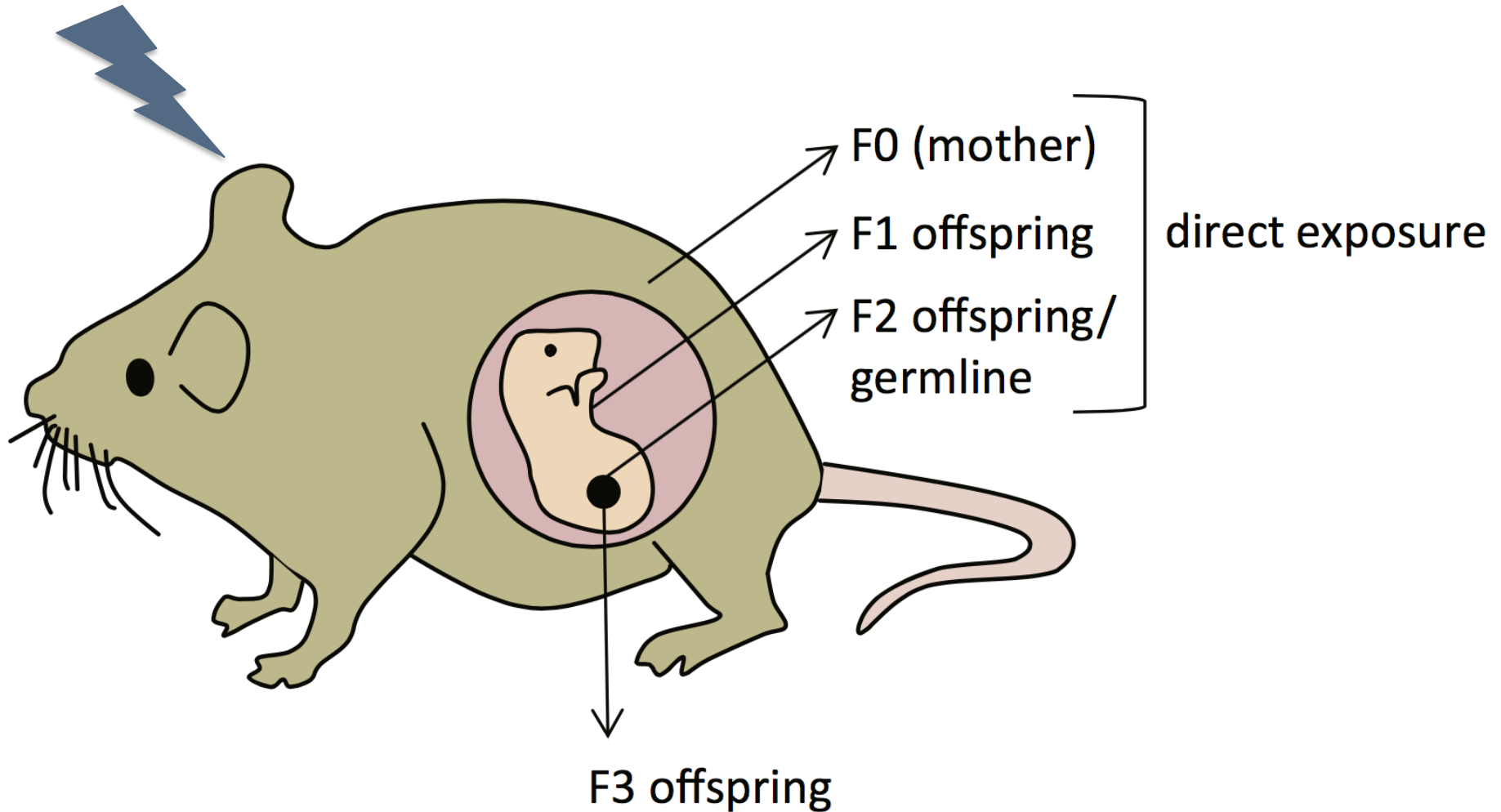
Table 3 Some epigenetic-influenced diseases, syndromes, and cancers, not all-inclusive

Developmental with craniofacial features	Cancers
Silver–Russell Syndrome (SRS) Wolf–Hirschhorn Syndrome (WHS)	Breast cancer 1, early onset (BRCA1) Breast cancer 2, early onset (BRCA2) Clear Cell Carcinoma (CCC) Squamous Cell Carcinoma (SCC)
Developmental/progressive	Disorders/diseases and cancers of the blood
Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) Hutchinson–Gilford Progeria (HGPS) Werner Syndrome (WRN)	Hereditary Persistence of Fetal Hb (HPFH) Myelodysplasia Syndrome (MDS) B-cell Lymphoma (BCL) Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) Myeloproliferative Neoplasia (MPN) Acute Myeloid Leukemia (AML) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Chronic Myeloid Monocytic Leukemia (CMML) Promyelocytic Leukemia (PML) Stem Cell Leukemia (SCL)
Complex metabolic/organ disorders/diseases	
Chronic Kidney Disease (CKD) Cardiovascular Disease (CVD) Metabolic Syndrome (MetS)	
Complex neurodegenerative disease	
Alzheimer’s Disease (AD) Creutzfeldt–Jakob Disease (CJD) Neural Tube Defects (NTDs)	
Developmental with tumor formation	
Beckwith–Wiedemann Syndrome (BWS)	

Epigenética Transgeracional

- ✓ Transplacentar – durante a gravidez
- ✓ Transgeracional estrita – células germinativas

Epigenética Transgeneracional



Epigenética transgeracional

Inverno da Fome na Holanda (1944-1945)



Potato eaters, Vincent van Gogh

- 1940 – ocupação da Holanda pelos Alemães
- 1944 – Embargo ao transporte de comida
- 5 Maio de 1945– *Liberation day*

Epigenética transgeracional

1º trimestre	• AIG • Doença cardiovascular na idade adulta - Obesidade, dislipidemia, níveis elevados de fibrinogénio, níveis baixos de fator VII • Esquizofrenia, anomalias do SNC, personalidade antissocial
2º trimestre	• LIG • Doença pulmonar obstrutiva crónica • Microalbuminúria • Distúrbios afetivos
3º trimestre	• LIG • Intolerância à glicose • Distúrbios afetivos

Epigenética transgeracional

Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Nov 4;105(44):17046-9. doi: 10.1073/pnas.0806560105. Epub 2008 Oct 27.

Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans.

Heijmans BT¹, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, Slagboom PE, Lumey LH.

A exposição à restrição calórica está associada a diferentes graus de metilação do gene IGF2 DMR ?

Table 1. *IGF2* DMR methylation among individuals periconceptionally exposed to famine and their unexposed, same-sex siblings

<i>IGF2</i> DMR methylation	Mean methylation fraction (SD)				Relative change exposed	Difference in SDs	<i>P</i>
	Exposed (<i>n</i> = 60)		Controls (<i>n</i> = 60)				
Average	0.488	(0.047)	0.515	(0.055)	−5.2%	−0.48	5.9×10^{-5}
CpG 1	0.436	(0.037)	0.470	(0.041)	−6.9%	−0.78	1.5×10^{-4}
CpG 2 and 3	0.451	(0.033)	0.473	(0.055)	−4.7%	−0.41	8.1×10^{-3}
CpG 4	0.577	(0.114)	0.591	(0.112)	−2.3%	−0.12	.41
CpG 5	0.491	(0.061)	0.529	(0.068)	−7.2%	−0.56	1.4×10^{-3}

Epigenética transgeracional

[Nat Commun](#). 2014 Nov 26;5:5592. doi: 10.1038/ncomms6592.

DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism.

[Tobi EW](#)¹, [Goeman JJ](#)², [Monajemi R](#)², [Gu H](#)³, [Putter H](#)², [Zhang Y](#)¹, [Slieker RC](#)¹, [Stok AP](#)¹, [Thijssen PE](#)⁴, [Müller F](#)⁵, [van Zwet EW](#)², [Bock C](#)⁶, [Meissner A](#)⁷, [Lumey LH](#)⁸, [Eline Slagboom P](#)¹, [Heijmans BT](#)¹.

Diferenças na metilação de outros genes:

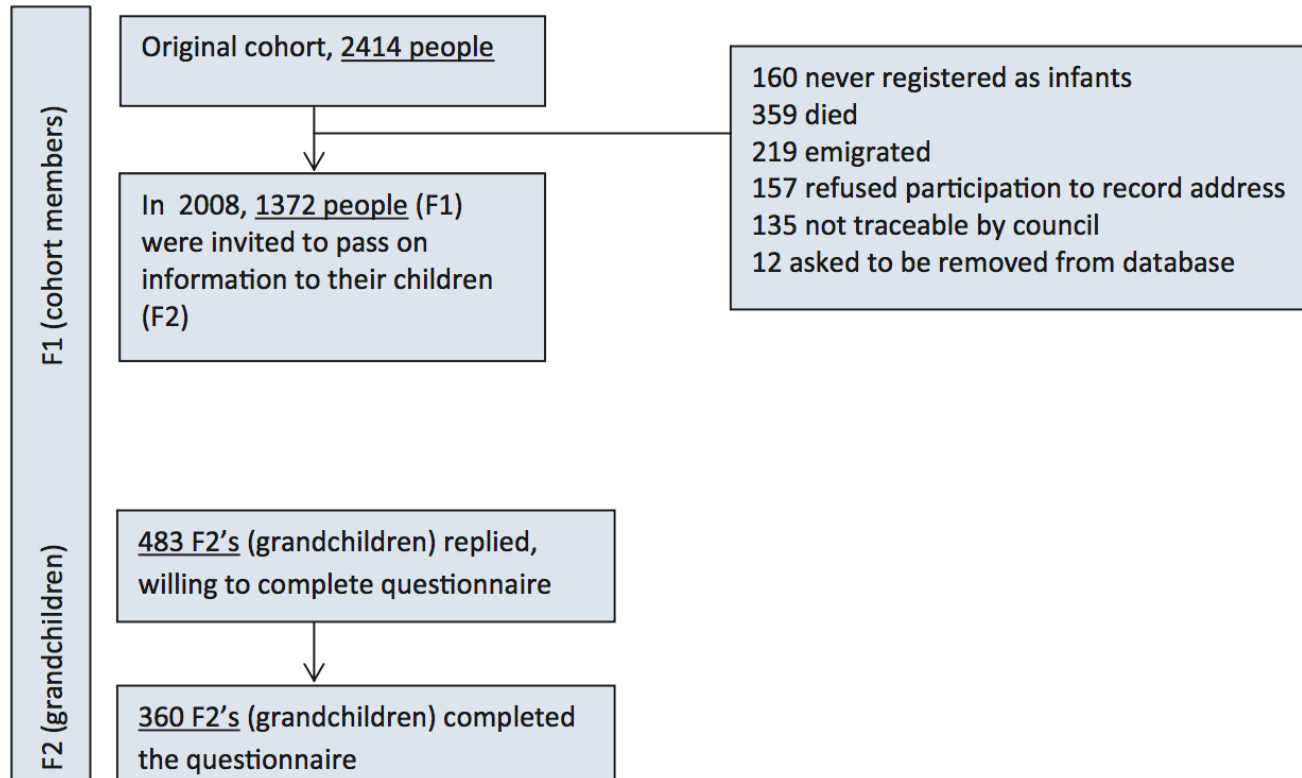
- ✓ CDH23 e RFTN1 – desenvolvimento ocular
- ✓ SMAD7 – desenvolvimento cerebral
- ✓ INSR – crescimento e metabolismo da glicose
- ✓ SMAD7 – função das células pancreáticas beta
- ✓ CPT1A – oxidação de ácidos gordos
- ✓ KLF13 – metabolismo do colesterol

Epigenética transgeneracional

BJOG. 2013 Apr;120(5):548-53. doi: 10.1111/1471-0528.12136. Epub 2013 Jan 24.

Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944-45 Dutch famine.

Veenendaal MV¹, Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, van der Post JA, Gluckman PD, Hanson MA, Roseboom TJ.



Epigenética transgeracional

N= 360, idades entre 18-47 anos (mediana 37 anos)

Table 1. Characteristics of F2 participants according to F1 gender

	F1 male			F1 female		
	Exposed	Unexposed	All $\pm$ SD	Exposed	Unexposed	All $\pm$ SD
<i>n</i>	52	99	151	106	103	209
Sex (% male)	42	35*	38	46	28*	37
Age (years)	33.9	36.0*	35.3 $\pm$ 4.7	36.7	38.3*	37.5 $\pm$ 4.6
Birthweight (g)	3351	3342	3345 $\pm$ 826	3374	3245	3313 $\pm$ 707
Birth length (cm)	50.5	49.4	49.8 $\pm$ 6.4	50.2	50.5	50.3 $\pm$ 3.4
Ponderal index (kg/m ³)	27.6	26.3	26.7 $\pm$ 6.2	26.7*	24.7	25.8 $\pm$ 4.8
Adult length (m)	1.76	1.74	1.75 $\pm$ 0.1	1.76	1.73	1.75 $\pm$ 0.1
Adult weight (kg)	78.8**	73.5	75.3 $\pm$ 14.4	79.1	78.9	79.0 $\pm$ 18.0
BMI (kg/m ²)***	25.2**	23.8	24.3 $\pm$ 3.8	25.0	25.7	25.3 $\pm$ 5.3

* $P < 0.05$.

** $P < 0.05$ after correction for age and sex of F2.

***Geometric mean and SD.

Table 2. Prevalence of F2 self-reported disease* according to F1 gender

	F1 exposed	F1 unexposed	All
F2 of F1 men			
<i>n</i>	52	99	151
Cardiovascular%	5.9	2.0	3.4
Pulmonary%	9.8	8.2	8.7
Hay fever%	19.6	30.6	26.8
Eczema%	25.5	24.5	24.8
Cholesterol%	0.0	2.0	1.3
Diabetes%	0.0	2.0	1.3
Hypertension%	3.9	2.0	2.7
F2 of F1 women			
<i>n</i>	106	103	209
Cardiovascular%	1.9	4.0	3.0
Pulmonary%	4.9	5.0	4.9
Hay fever%	20.6	18.0	19.3
Eczema%	19.4	24.0	21.7
Cholesterol%	0.0	0.0	0.0
Diabetes%	1.0	0.0	0.5
Hypertension%	3.9	5.0	4.4

*Defined as answering in the affirmative to questions phrased as 'has a doctor ever diagnosed' or 'has a doctor ever prescribed medication for' the different conditions.

Epigenética transgeracional

Inverno da Fome na Holanda vs. Cerco de Leninegrado

- ✓ Restrições durante a gravidez se mantiveram
- ✓ Ausência de aumento da prevalência de obesidade ou doença cardiovascular

hipótese de resposta adaptativa preditiva

Epigenética transgeracional

Modelos animais

Restrição energético proteica



Excesso – dietas com excesso de lípidos





Restrição energético - proteica

↓ nº de células:
Pâncreas
Baço
Músculo
Fígado
Nefrônios

Alterações da metilação do DNA
PPAR α , γ ; Recetor
glicocorticoides; 11-HSD;
acetil CoA carboxilase,
sintetase dos ácidos gordos

Hiperfagia
Preferências alimentares
(leptina)

Lípidos
Hidratos de carbonos

RCIU
HTA

Dislipidemia, Diabetes

Obesidade



Epigenética transgeracional



Epigenética transgeracional

✓ Durante a lactação, houve maior ingestão calórica e maior aumento ponderal nos filhos de mães com dietas ricas em lípidos (níveis de insulina e leptina mais baixos)

Após desmame:

✓ Independentemente da dieta, os filhos de mães com dietas ricas em lípidos durante a gravidez, tiveram maior aumento ponderal, relação entre massa gorda:massa livre de gordura e níveis mais elevados de insulina e leptina em jejum



Epigenética Transgeneracional

Dieta controle



12%G
28%P
20%HC

DC



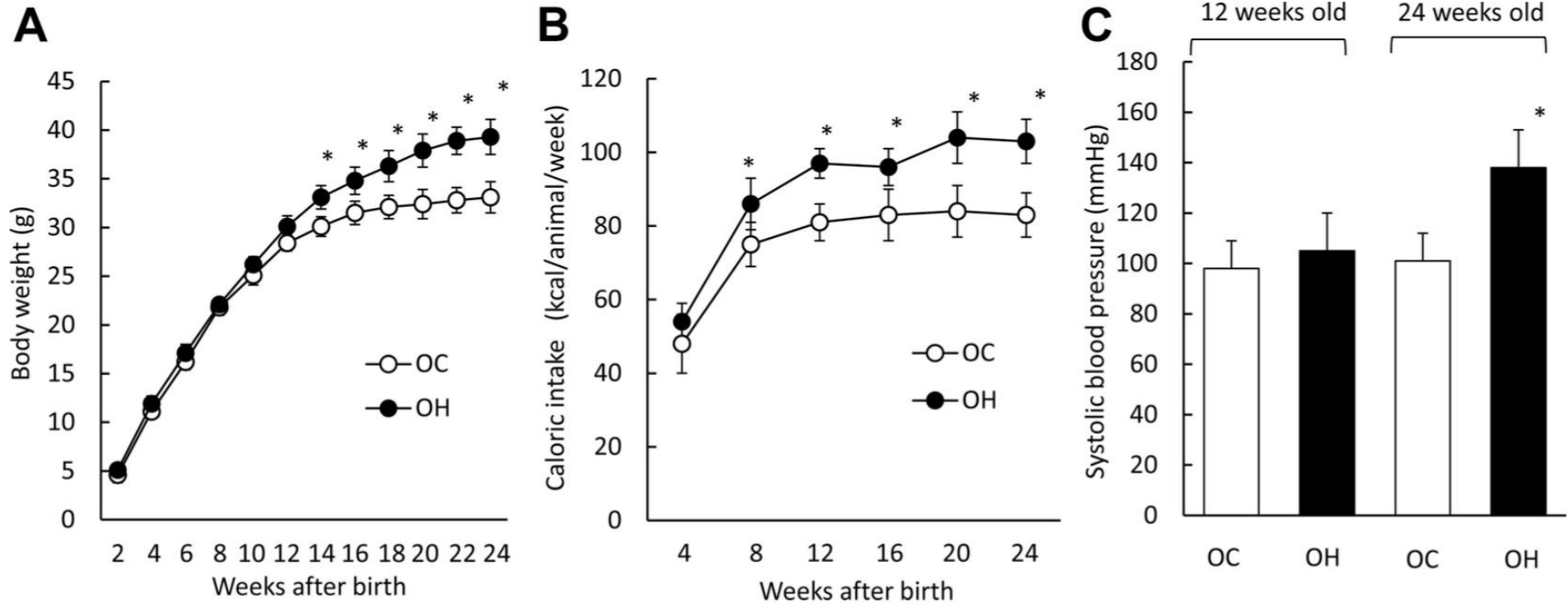
DC



62%G
18%P
20%HC

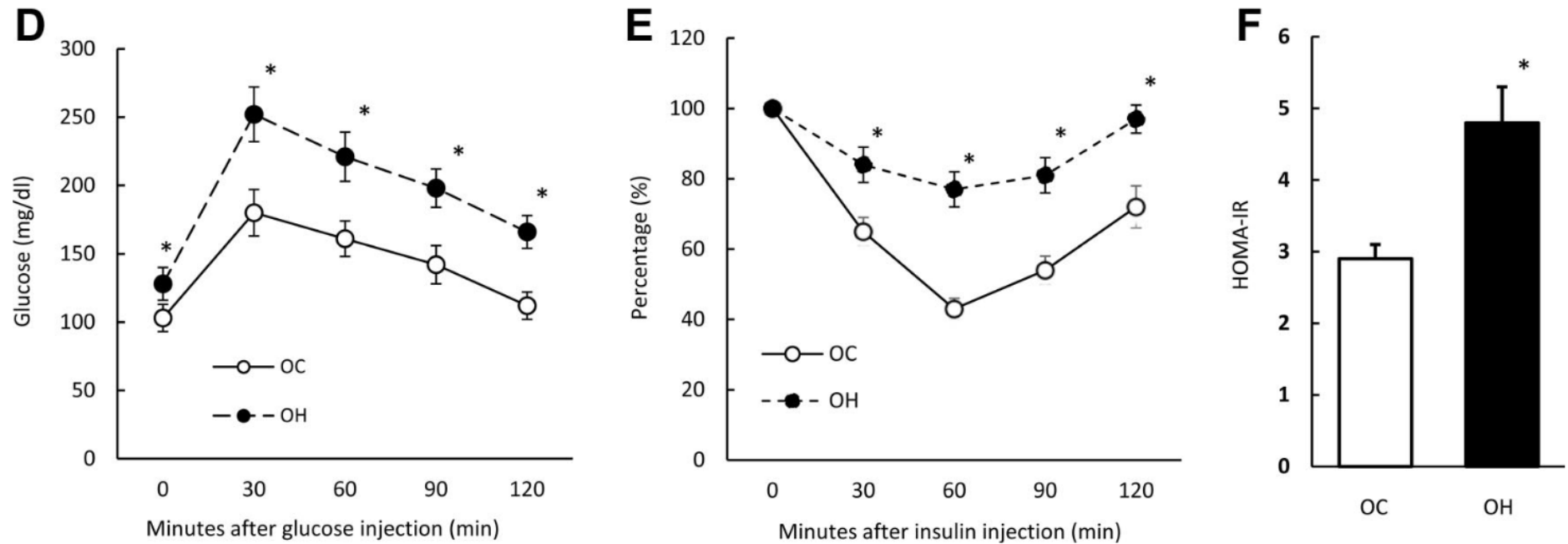


Epigenética Transgeracional



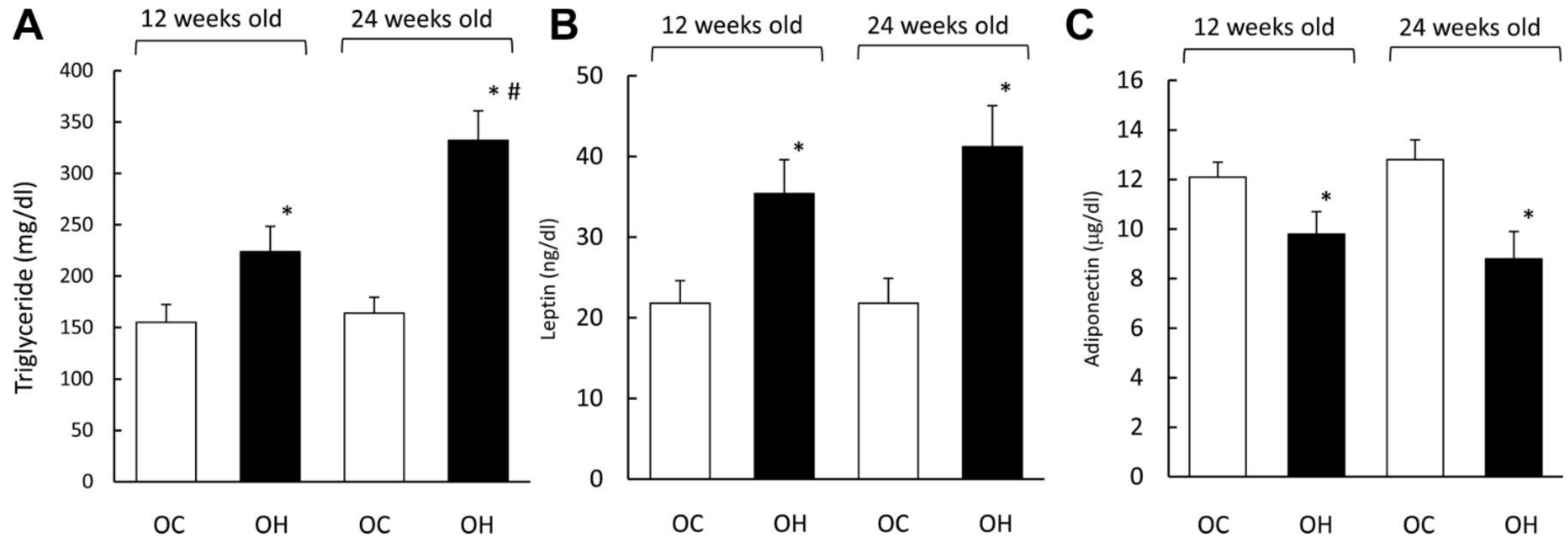
Masuyama H et al. Effects of a high-fat diet exposure in utero on the metabolic syndrome-like phenomenon in mouse offspring through epigenetic changes in adipocytokine gene expression. *Endocrinology*. 2012 Jun;153(6):2823-30.

Epigenética Transgeneracional



Masuyama H et al. Effects of a high-fat diet exposure in utero on the metabolic syndrome-like phenomenon in mouse offspring through epigenetic changes in adipocytokine gene expression. *Endocrinology*. 2012 Jun;153(6):2823-30.

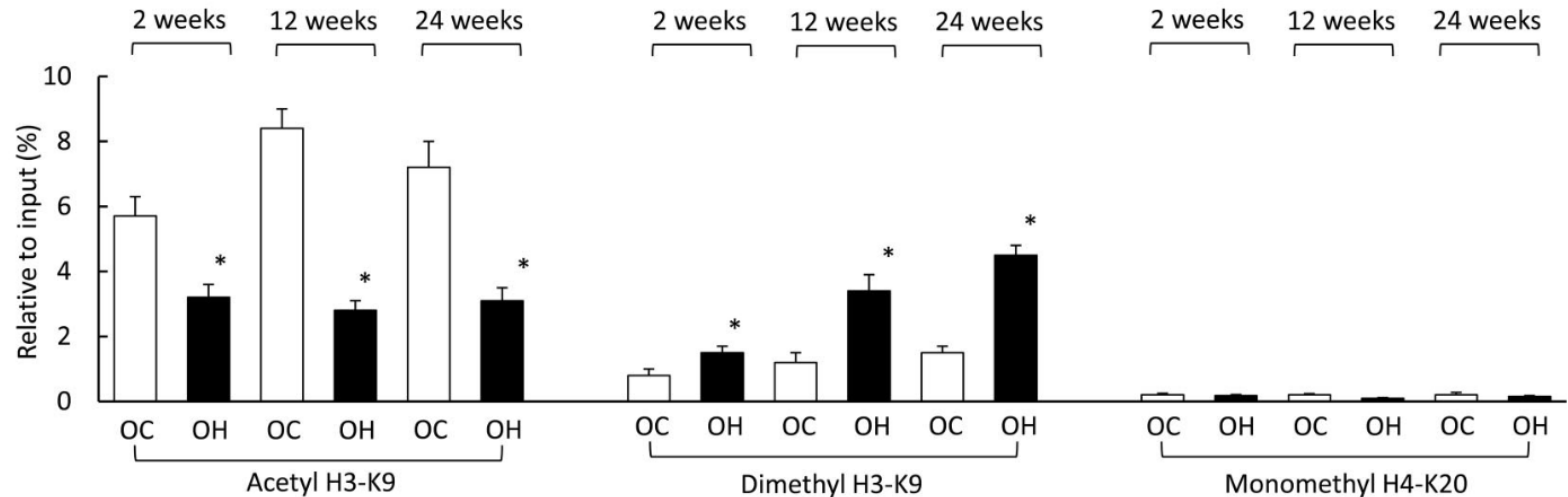
Epigenética Transgeneracional



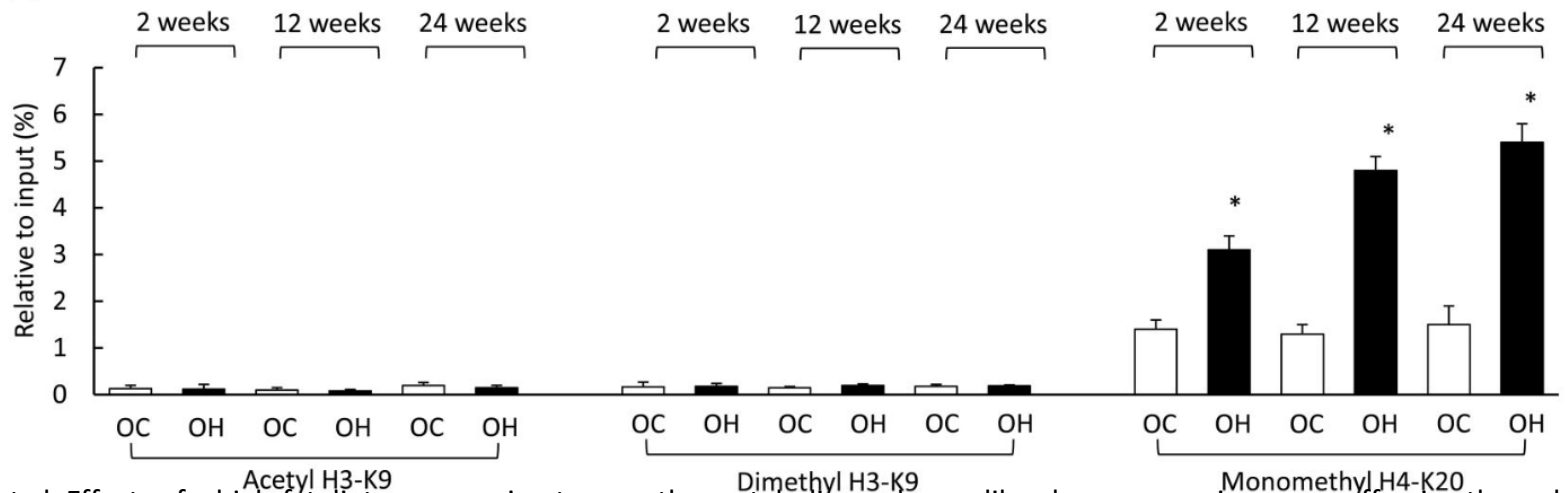
Masuyama H et al. Effects of a high-fat diet exposure in utero on the metabolic syndrome-like phenomenon in mouse offspring through epigenetic changes in adipocytokine gene expression. *Endocrinology*. 2012 Jun;153(6):2823-30.

Epigenética Transgeneracional

A *Adiponectin* promoter



B *Leptin* promoter



Masuyama H et al. Effects of a high-fat diet exposure in utero on the metabolic syndrome-like phenomenon in mouse offspring through epigenetic changes in adipocytokine gene expression. *Endocrinology*. 2012 Jun;153(6):2823-30.



Epigenética transgeracional

✓ Mecanismos epigenéticos

- Alterações de histonas intervenientes no controlo da gliconeogenese (aumento da produção de glicose e diminuição da sensibilidade à insulina)
- Alterações da metilação de genes envolvidos no metabolismo de ácidos gordos
- Alterações na metilação de genes envolvidos na produção e transporte de dopamina, produção de preproencefalina e receptores opioides – hipotálamo e córtex pré-frontal

Epigenética Transgeracional

Comportamento
materno

Leptina

Citoquinas inflamatórias

Serotonina e dopamina

Aumento do risco:

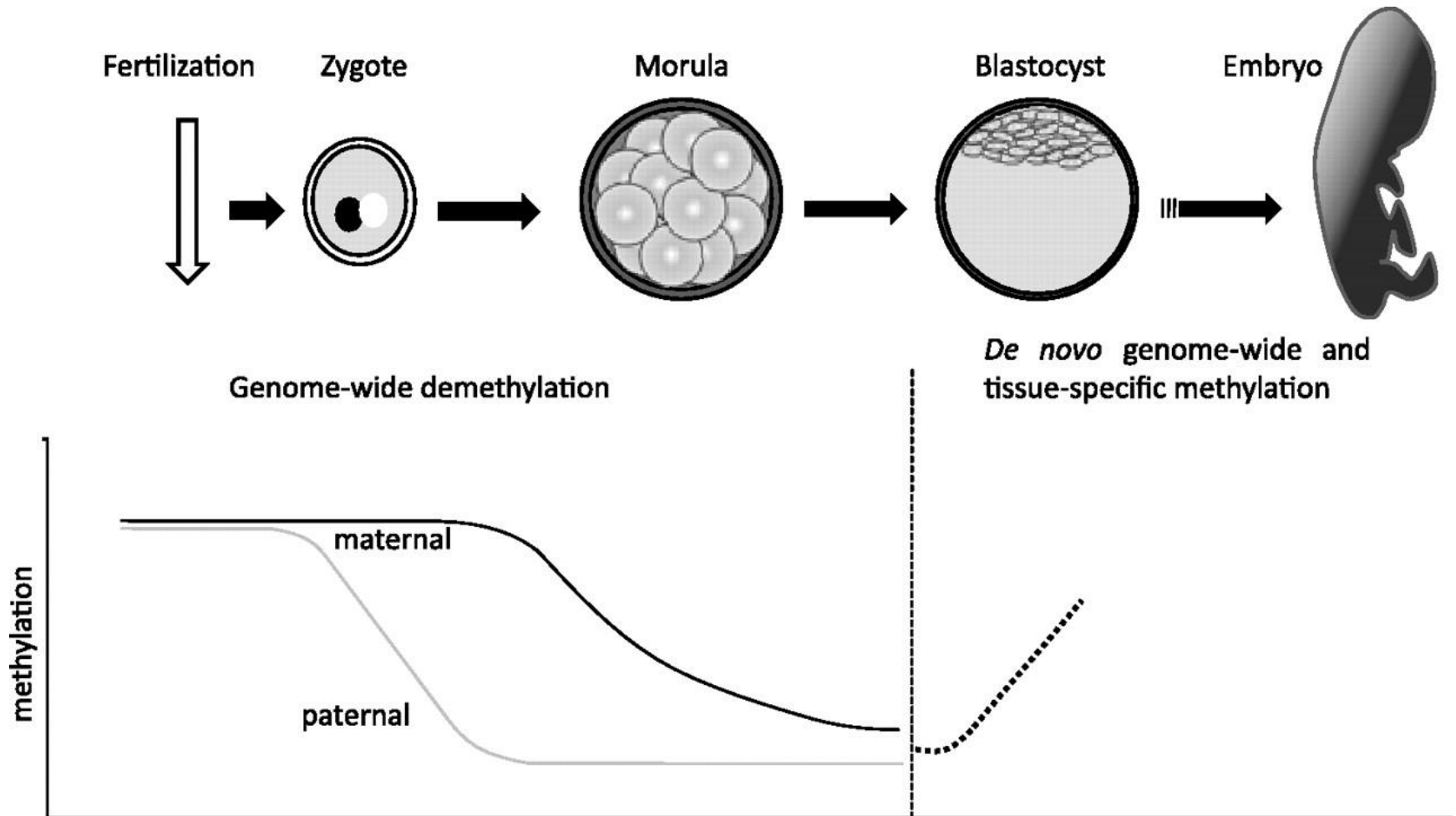
- Comportamentos agressivos
- Alterações cognitivas
- Distúrbios de ansiedade e depressivos
- PHDA
- Distúrbios do espectro autista



Epigenética Transgeneracional



Epigenética - mecanismos



Epigenética transgeracional

Controle



Ração

60% lípidos



Ração



60% lípidos



50%

Resistente à dieta rica em lípidos

Peso, glicemia e insulinemia $\approx$ control

Epigenética Transgeracional

A culpa é sempre da mãe?



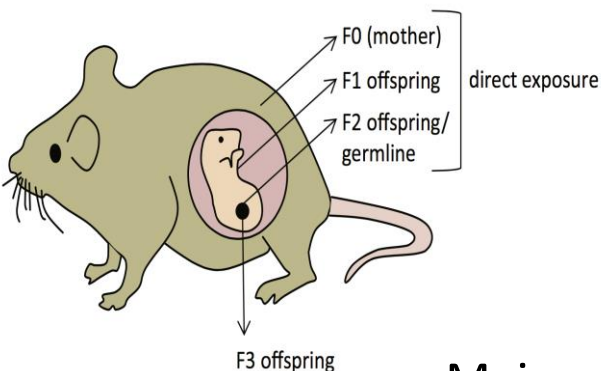
Epigenética Transgeracional

Endocrinology. 2011 Jun;152(6):2228-36. doi: 10.1210/en.2010-1461. Epub 2011 Mar 29.

Maternal high-fat diet effects on third-generation female body size via the paternal lineage.

Dunn GA¹, Bale TL.

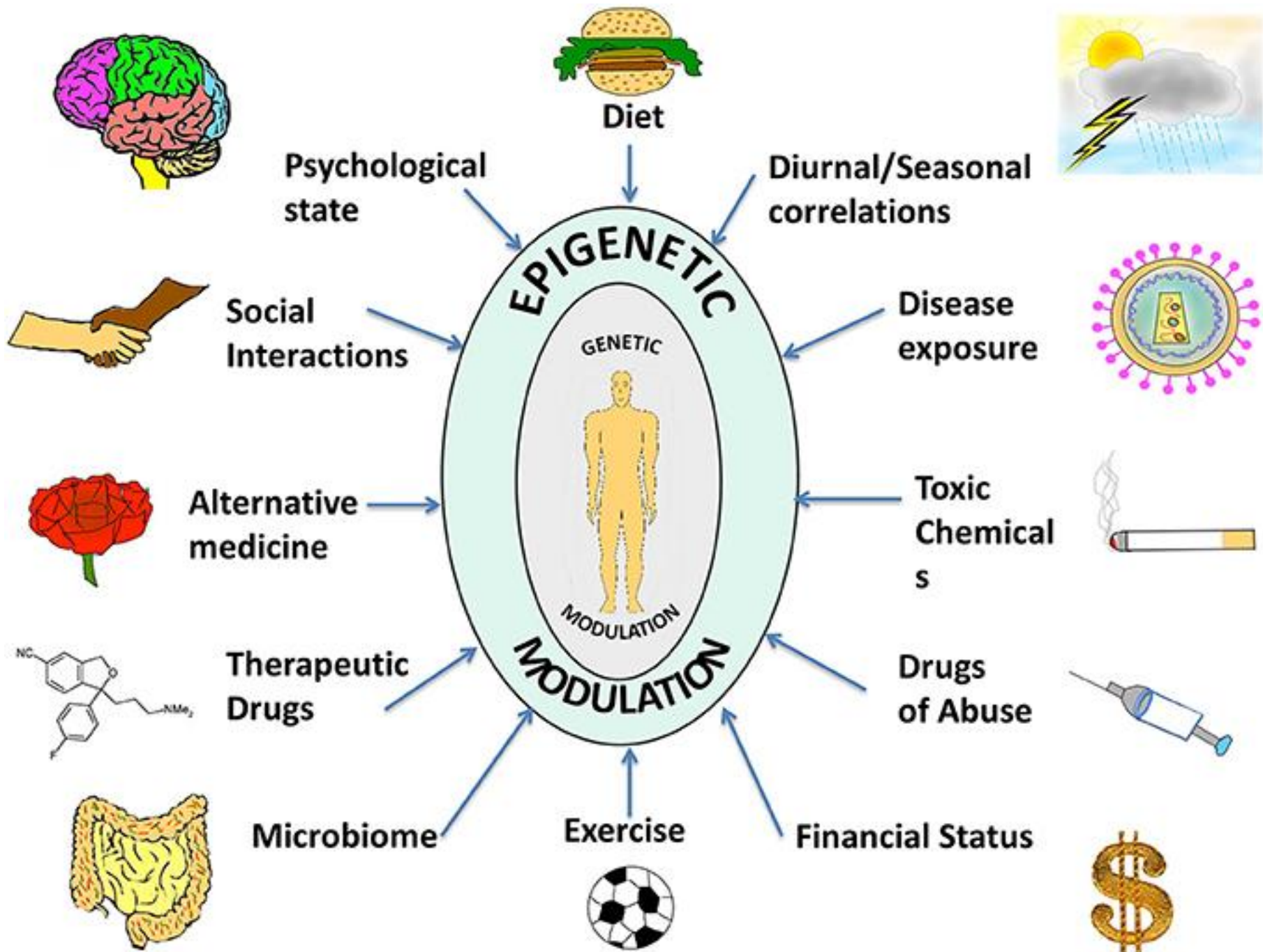
Maior comprimento em ambos os sexos tanto pela linhagem materna quanto paterna



Maior peso e comprimento apenas no sexo feminino através da linhagem paterna

Epigenética Transgeneracional

Generation	Effect of F0 high fat diet exposure (pre-conception through to postnatal period)
F0	↑ body weight; ↑ glucose & leptin
F1	↑ body length & weight; ↓ insulin sensitivity
F2	↑ body length; ↓ insulin sensitivity
F3*	↑ body length & weight (♀ only)



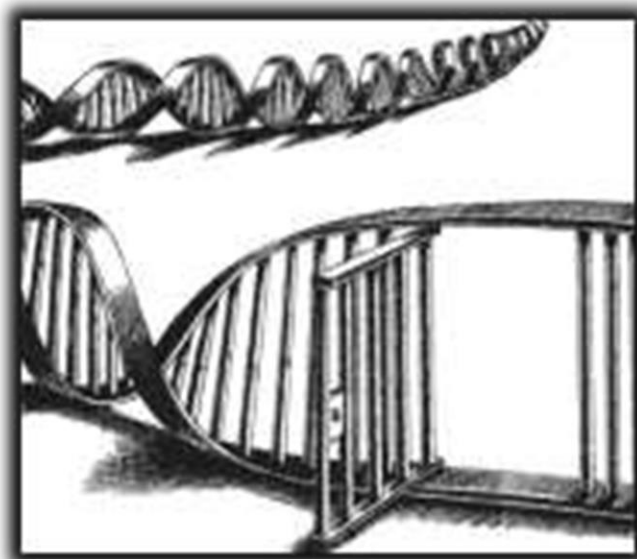
Lamarck estava(+/-) certo



Uso e Desuso – órgãos utilizados constantemente tendem a se desenvolver, enquanto órgãos inutilizados podem sofrer atrofia;

Transmissão dos caracteres adquiridos – as características do uso e desuso seriam herdadas por gerações seguintes

A nutrição dos nossos avós influenciou os nossos genes?



Obrigado!