

GENÉTICA HUMANA

O Impacto da Restrição Calórica nas Marcas Epigenéticas do Envelhecimento



Aline Costa (10696913)



Gabriela Segalla Maroni (9591650)

POR QUE AS PESSOAS ENVELHECEM?

"Senescência pode ser definida como um período da vida marcado por declínios no funcionamento físico que resultam na morte"

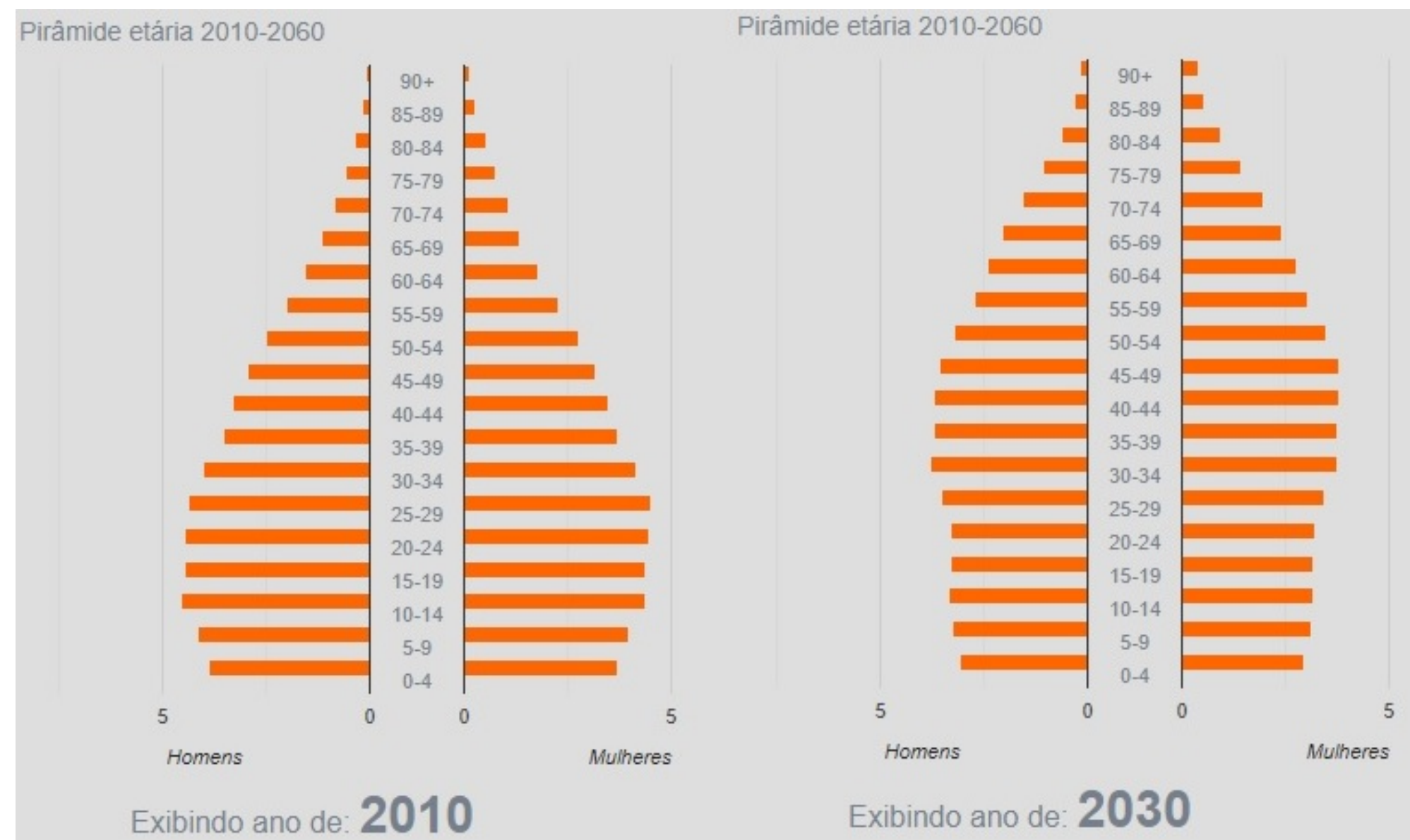
Teorias de programação genética

Teoria da Senescência Programada. Envelhecer é o resultado de uma ativação e desativação contínua de certos genes. Senescência é o tempo em que os déficits associados ao resultado da idade ficam evidentes.

Teoria Endócrina. Relógios biológicos atuam por meio de hormônios para controlar o passo do envelhecimento.

QUAL A RELEVÂNCIA DESSES ESTUDOS?

- Intervenções antienvelhecimento



Fonte: IBGE

RESTRIÇÃO CALÓRICA (CR)

- Redução da ingestão calórica (de 10% a 40%) sem causar desnutrição.
- CR foi capaz de prolongar o tempo de vida de diversos organismos como leveduras, vermes, moscas e roedores.
- Diminuição de doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, diabetes e cânceres.



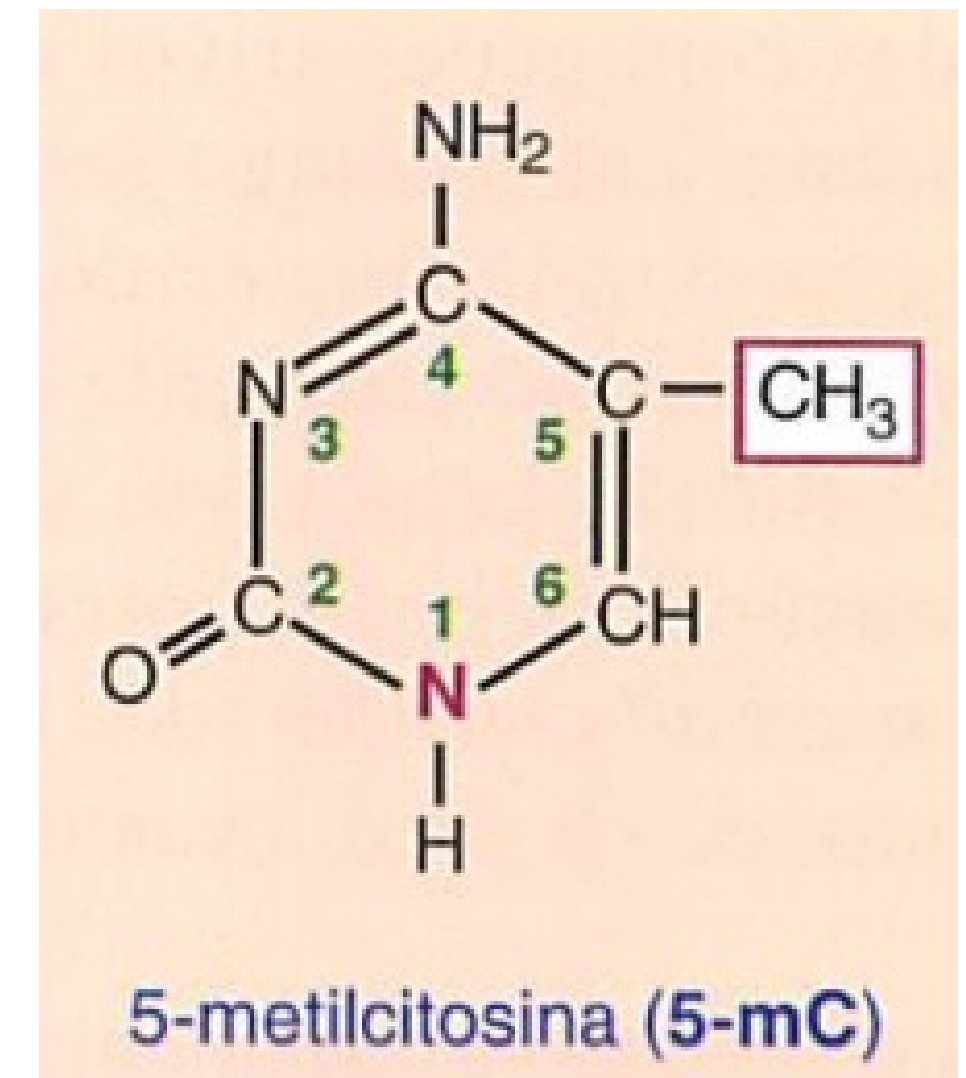
COMO OCORREM ESSES BENEFÍCIOS DA CR?

- Mecanismos moleculares.
- Fatores epigenéticos ganharam destaque.
- Principais categorias das marcas epigenéticas: metilação do DNA (DNAm), modificações pós-traducionais de histonas (PTHMs) e pequenos RNAs não codificantes (reguladores centrais do processo de envelhecimento).



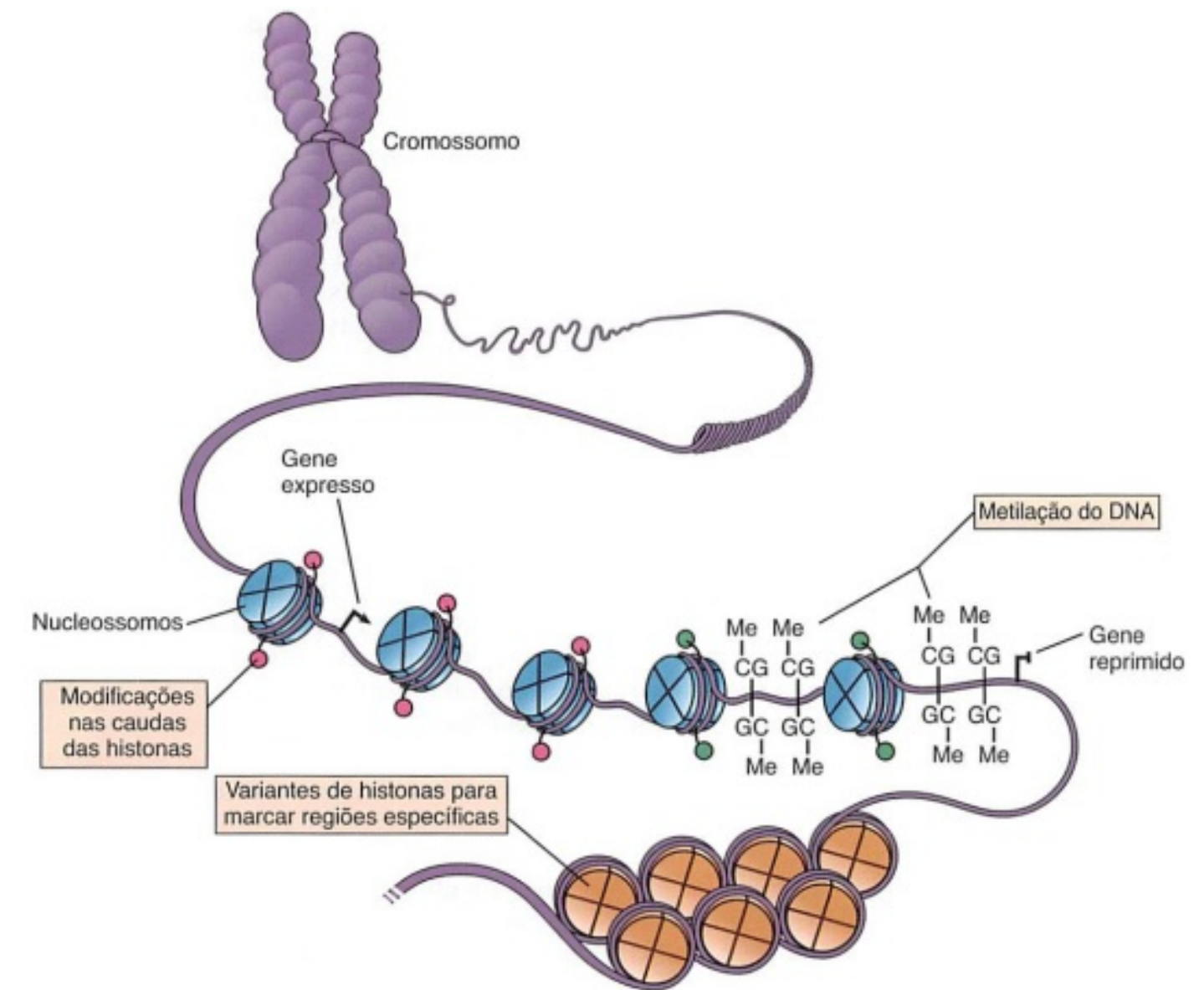
METILAÇÃO DO DNA

- Consiste na adição de um grupo metil a um resíduo de citosina (preferencialmente em um dinucleotídeo CpG)
- Metilação extensa do DNA é uma marca de genes reprimidos.



METILAÇÃO DO DNA NO ENVELHECIMENTO

- Nível de metilação do DNA genômico global diminui com a idade (regiões genômicas repetitivas e elementos intercalados)
- Metilações diferenciadas de locus gênicos específicos (hipermetilação de promotores de genes)



RESULTADOS DOS ESTUDOS

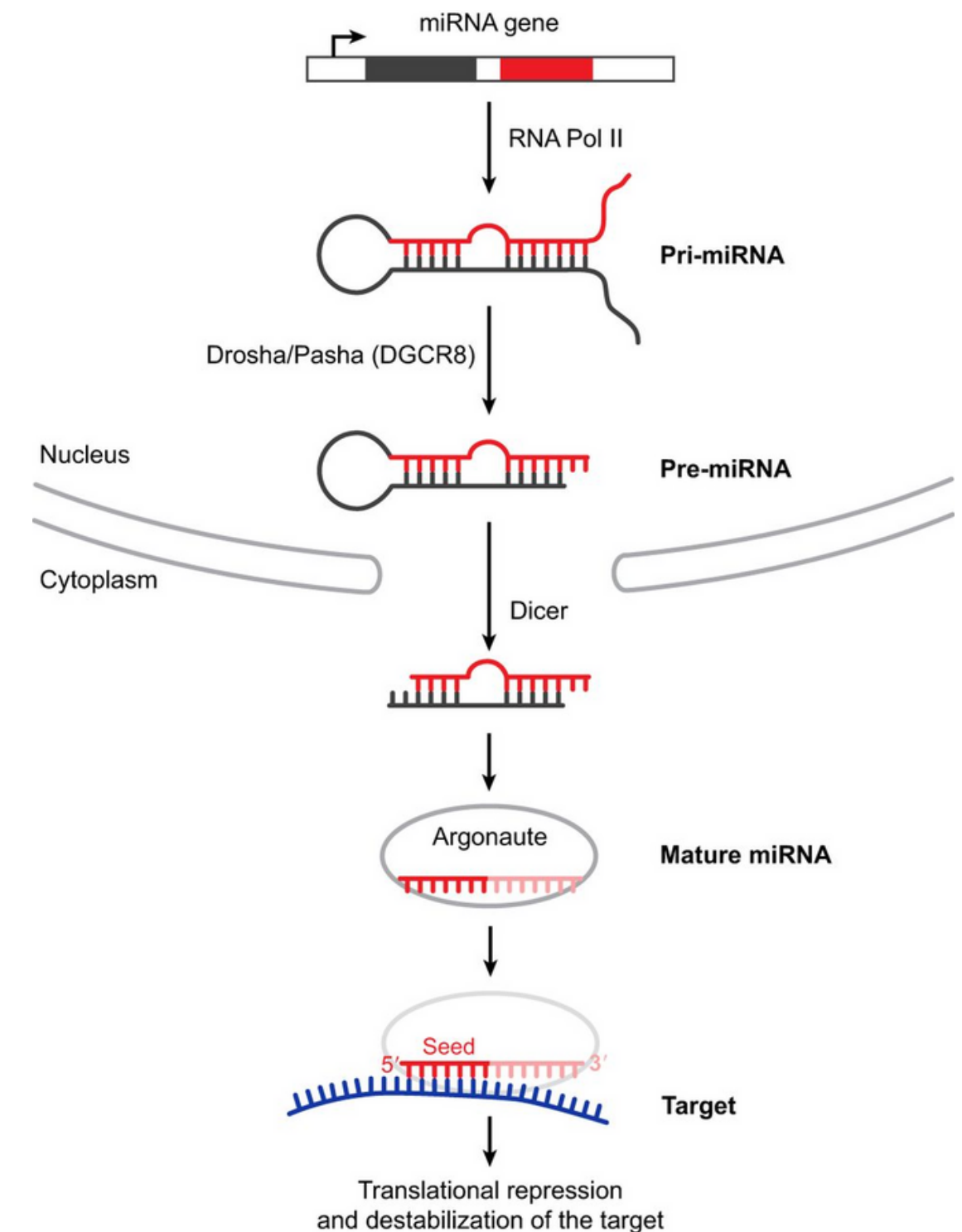
- 1993:



- Nove estudos comparando o efeito da idade nos padrões de metilação do DNA em animais alimentados ad libitum (AL) ou com uma dieta CR:
 - 1) CR parece não ter impacto nos níveis de metilação do DNA em *Drosophila* adulta.
 - 2) Nos demais 8 estudos mostrou efeito preventivo contra alterações no padrão de metilação do DNA em diversos tecidos.

miRNAs

- Regulação pós-transcricional da expressão gênica.
- Suprimem tradução de genes alvo ligando a seus respectivos RNAs.
- Regulam a produção de proteínas a partir do transcrito alvo.



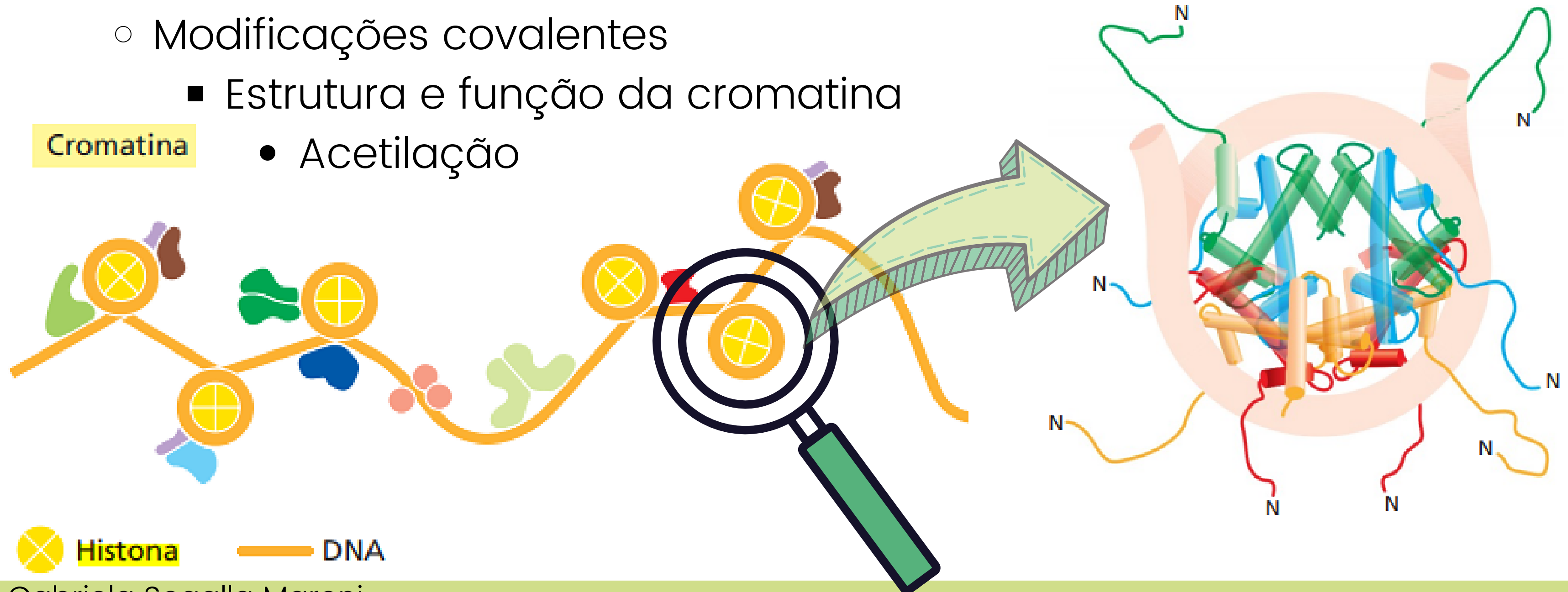
miRNAs NO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO

- Numerosos miRNAs são expressos diferencialmente durante o envelhecimento.
- Mercken et al. 2013: CR foi capaz de reverter as alterações relacionadas ao envelhecimento na expressão de miRNA.



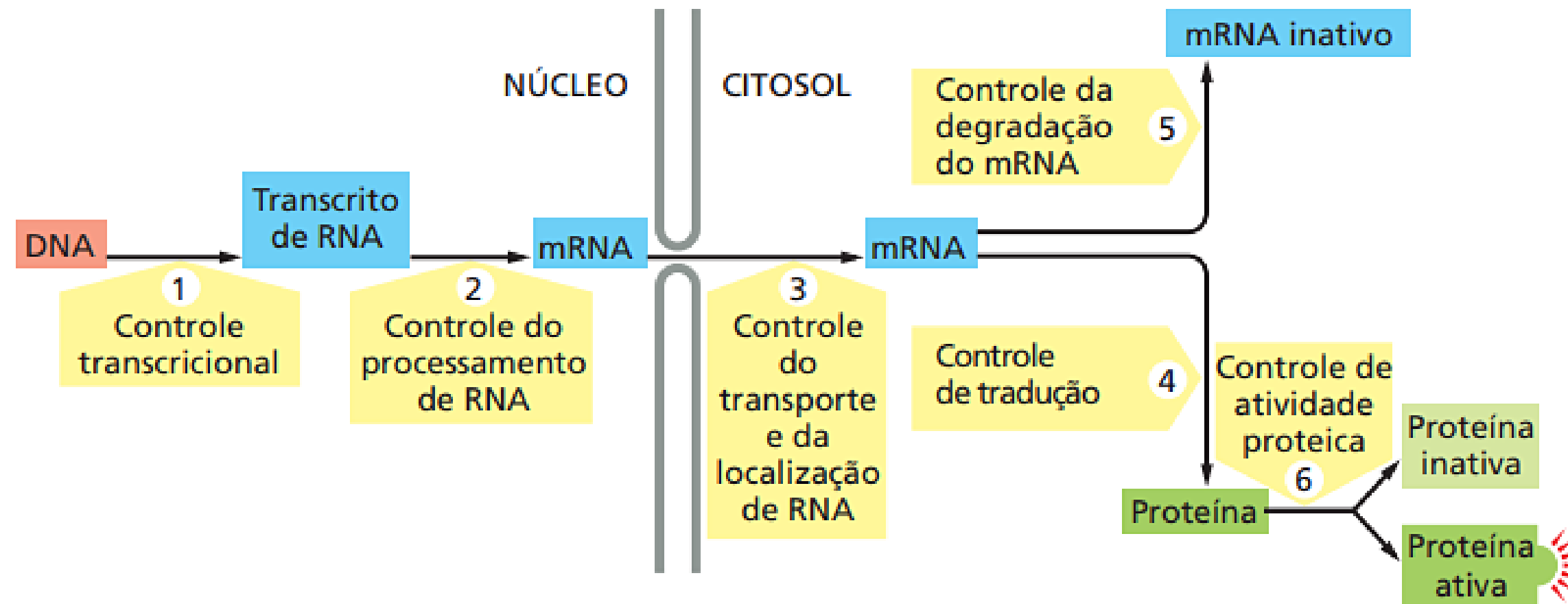
MODIFICAÇÕES DE HISTONAS

- Proteínas que enrolam e enovelam o DNA
- Nucleossomo: DNA enrolado em um núcleo de histonas
- Cauda N-terminal de aminoácidos
 - Modificações covalentes
 - Estrutura e função da cromatina
 - Acetilação



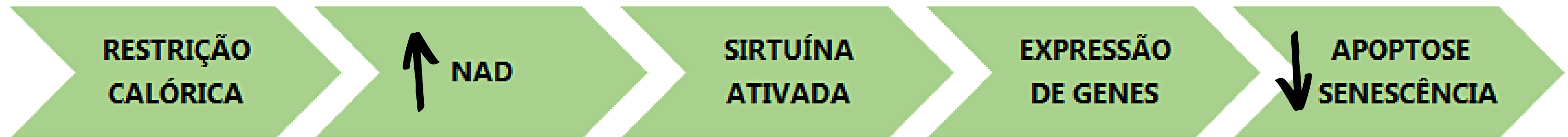
MODIFICAÇÕES DE HISTONAS

- Expressão gênica pode ser regulada
- Modificações pós traducionais
- Regulação da atividade proteica
- Enzimas: sirtuína, histona desacetilase 2, NAT4

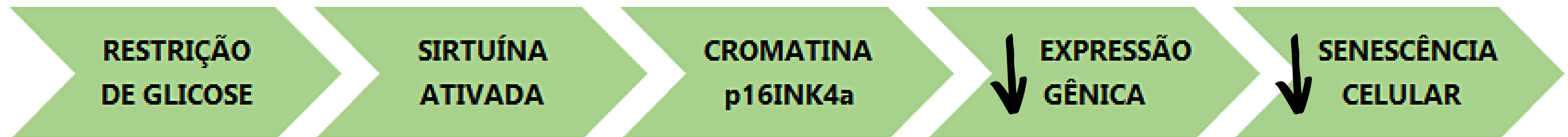


MODIFICAÇÕES DE HISTONAS

- Sirtuína: histona-desacetilase dependente de NAD
- Leveduras a mamíferos
- Processo:

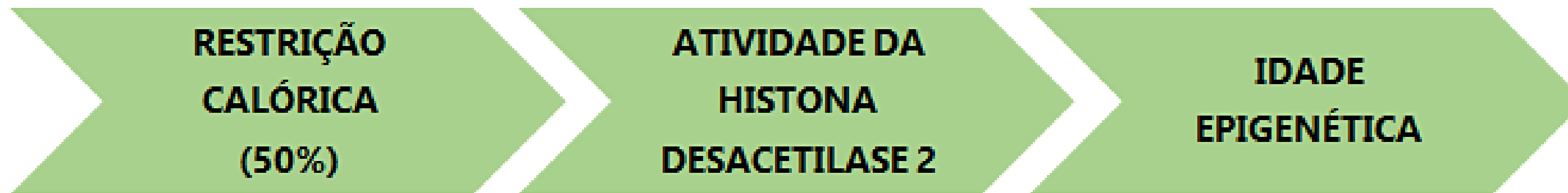


- Estudo de Li (2011), em fibroblastos de pulmão humano (in vitro):



MODIFICAÇÕES DE HISTONAS

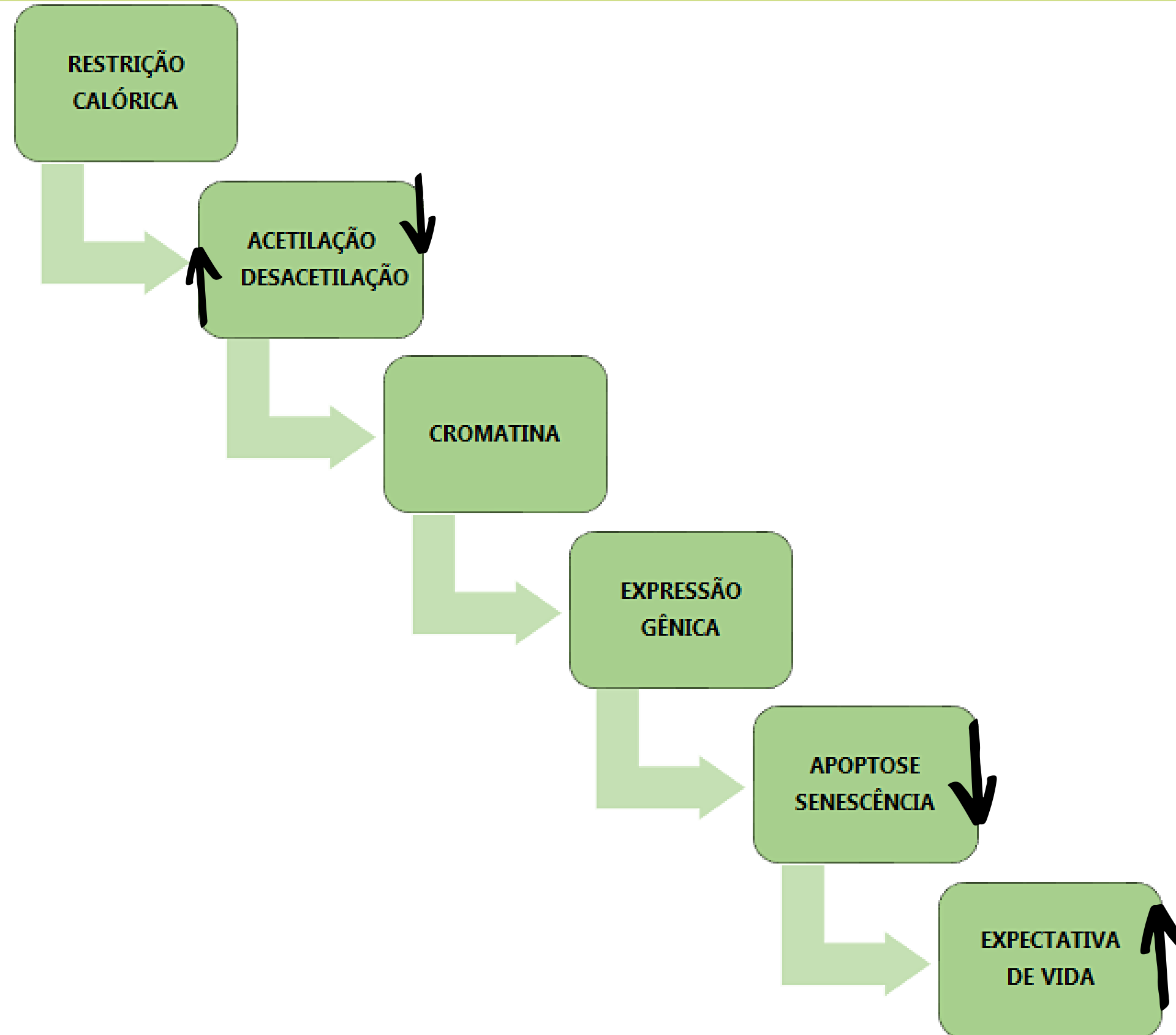
- Histona desacetilase 2
- Estudo de Chouliaras (2013), em camundongos:



- NAT4: acetil-transferase
- Estudo de Molina-Seranno (2016), em leveduras:



MODIFICAÇÕES DE HISTONAS



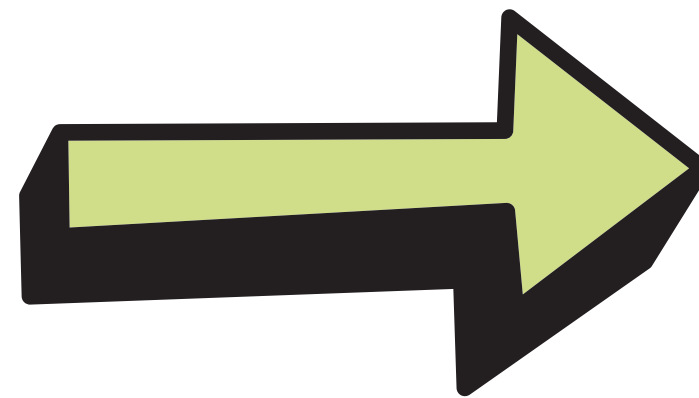
IMPACTO DAS INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS NOS RELÓGIOS EPIGENÉTICOS

- Biomarcadores do envelhecimento
- Relógios de Horvath e Hannum
- Base: valores de metilação de DNA
- Informação
 - Idade cronológica e biológica
 - Aceleração da idade - histórico
 - Aceleração da idade epigenética
- Influenciadores:
 - Estilo de vida
 - Exposições ambientais
 - Hábitos alimentares



IMPACTO DAS INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS NOS RELÓGIOS EPIGENÉTICOS

- Estudos: Quach (2016) e Levine (2018)
- Idade epigenética e fatores dietéticos



IMPACTO DAS INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS NOS RELÓGIOS EPIGENÉTICOS

- Potencial de fornecer novos insights
- Biomarcadores do envelhecimento e intervenções
 - genéticas, dietéticas, farmacológicas

ESTUDO	ANO	TECIDO BIOLÓGICO ANALISADO	INTERVENÇÃO	DURAÇÃO (IDADE DOS ANIMAIS)	IMPACTO DA DIETA OU RESTRIÇÃO CALÓRICA	
1	Maegawa	2017	Sangue	Camundongos: RC 40% Macacos Rhesus: RC 30%	0,3 anos até 2,7-3,2 anos 7-14 anos até 22-30 anos	Animais sob RC tinham idades epigenéticas significativamente mais baixas do que sua idade cronológica
2	Wang	2017	Fígado	RC 60%	até 22 meses	Redução da idade epigenética de 9,4 meses em média em camundongos sob RC versus seus controles
3	Stubbs	2017	Fígado	Dieta rica em carboidratos com baixo teor de gordura ou rica em carboidratos		Animais com dieta rica em gordura apresentaram envelhecimento epigenético acelerado
4	Petkovich	2017	Vários	RC	14 semanas até 10, 18, 21, 23, 27 meses	Os camundongos sob RC tinham idades epigenéticas 20% menor do que sua idade cronológica. O efeito foi menos pronunciado em animais mais jovens do que em animais mais velhos
5	Thompson	2018	Vários	RC	4 meses até 22 meses e idem (4)	Efeitos retardados do envelhecimento epigenético observados em camundongos sob RC
6	Meer	2018	Vários	RC	idem (4)	Idade epigenética mais jovem em animais sob RC, mas a diferença não é estatisticamente significativa

CONCLUSÕES



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GENSOUS, N; FRANCESCHI, C; SANTORO, A; MILAZZO, M.; GARAGNANI, P; BACALINI, M. The Impact of Caloric Restriction on the Epigenetic Signatures of Aging. 2019. 14 p
- <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>
- ALBERTS; JOHNSON; LEWIS; MORGAN; RAFF; ROBERTS; WALTER. Biologia Molecular da Célula. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed® Editora S.A., 2017. 1464 p
- NUSSBAUM; MCINNES; WILLARD. THOMPSON & THOMPSON Genética Médica. 6ª ed.
- PAPALIA, Diane E.; OLDS, Sally W.; FELDMAN, Ruth. D. Desenvolvimento humano. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed® Editora S.A., 2006. 868 p