

# Como a alimentação afeta a saúde: a influência da epigenética



Giovana Bozelo<sup>1\*</sup>, Nathali Parise Taufer<sup>1\*</sup>, Yasmin Beatrisse Klein Patel<sup>1\*</sup>,  
Andre Akira Gonzaga Yoshikawa<sup>1</sup>, Gabriela Pinto Guimarães<sup>1</sup>, Jeniffer Dias Aguiar<sup>1</sup>,  
Yara Costa Netto Muniz<sup>2</sup>, Juliana Dal-Ri Lindenau<sup>2</sup>

\* As autoras contribuíram igualmente para o artigo.

<sup>1</sup>Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento. Campus Universitário Trindade, Florianópolis, SC

<sup>2</sup>Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Biologia Celular, Embriologia e Genética, Campus Universitário Trindade, Florianópolis, SC

Autor para correspondência – yasmin.bkp@gmail.com

**Palavras-chave:** expressão gênica, doenças, mecanismos epigenéticos, alimentos, fatores ambientais

A alimentação e o estilo de vida das pessoas podem influenciar a **expressão dos genes** por meio de mecanismos epigenéticos, que são um conjunto de diferentes mecanismos moleculares capazes de influenciar como uma característica determinada pelo DNA é expressa. Manter um estilo de vida saudável e uma alimentação equilibrada são modos de evitar efeitos epigenéticos negativos sobre nossa saúde. O artigo aborda a relação entre a nutrição, os subtipos do diabetes *mellitus*, a obesidade e o desenvolvimento fetal com a epigenética.

## Epigenética nutricional

A epigenética é uma área da biologia que se dedica a estudar as mudanças no padrão de expressão de genes, sem que ocorram alterações na sequência de DNA. Os principais mecanismos epigenéticos descritos são a **metilação do DNA**, as **modificações de proteínas chamadas histonas** e a atividade de RNAs não codificantes. Informações mais detalhadas sobre o que é epigenética foram publicadas anteriormente na *Genética na Escola* (v. 10, n. 1, 2015 e v. 14, n. 1, 2019).

Fatores ambientais, estilo de vida e idade exercem um papel fundamental sobre a expressão de diversos genes, modulada pelos mecanismos epigenéticos. Dentre tais fatores, a alimentação é crucial e seu papel é estudado na epigenética nutricional, que busca entender os efeitos da dieta no padrão de expressão de genes específicos. Esses fatores moldam o **epigenoma**, influenciando aspectos da saúde e da longevidade e estão associados ao desenvolvimento de algumas doenças.

A área da pesquisa denominada epigenética nutricional tem por objetivo analisar o alimento como um fator epigenético na regulação da expressão gênica, buscando demonstrar que ele é mais do que um combustível ou substrato, podendo também ser entendido como uma forma de exposição ambiental. A epigenética nutricional está se tornando uma ferramenta essencial para o entendimento do efeito da nutrição humana no seu desenvolvimento. Esses efeitos podem causar mudanças na suscetibilidade a doenças. En-

tretanto, nem sempre é possível determinar se alterações identificadas no epigenoma são causa ou consequência de determinado fenótipo observável.

Diante disso, compreender os mecanismos e esclarecer padrões epigenéticos influenciados pelos alimentos, bem como o risco de modificações específicas desencadear doenças, pode abrir caminho para intervenções nutricionais personalizadas.

## O desenvolvimento fetal é influenciado pela alimentação materna?

A gestação acarreta diversas mudanças no corpo materno, inclusive no metabolismo e na demanda de nutrientes. Por isso, não é raro ouvirmos a expressão “a mãe está comendo por dois”, porque a fonte de nutrientes que o feto precisa para se desenvolver e crescer de forma saudável são as reservas nutricionais da mãe e a ingestão alimentar durante toda a gravidez e lactação.

Eventos que ocorrem durante o desenvolvimento do feto, como infecções, flutuações hormonais, exposição a medicamentos e outros agentes tóxicos ou poluentes podem alterar a expressão dos genes e a maneira que esses genes irão se comportar após o nascimento e durante toda a vida adulta. Dentre os estímulos que o feto recebe encontram-se aqueles relacionados às variações nutricionais da alimentação materna durante a gestação.

**Expressão de genes ou expressão gênica** - processo pelo qual a informação contida na sequência de bases de um gene é utilizada para formar um produto gênico funcional, tal como proteínas ou RNA. Inclui os processos de transcrição e de tradução, quando o produto gênico for uma proteína.

**Metilação do DNA** - é a adição de um grupo metila em uma citosina da molécula de DNA; a metilação é uma marca epigenética. A maioria das metilações (98%) ocorre em dinucleotídeos CpG, em células somáticas.

**Modificações de histonas** - qualquer adição covalente de um grupo químico às histonas: acetil, metil, fosfato, ubiquitina etc.

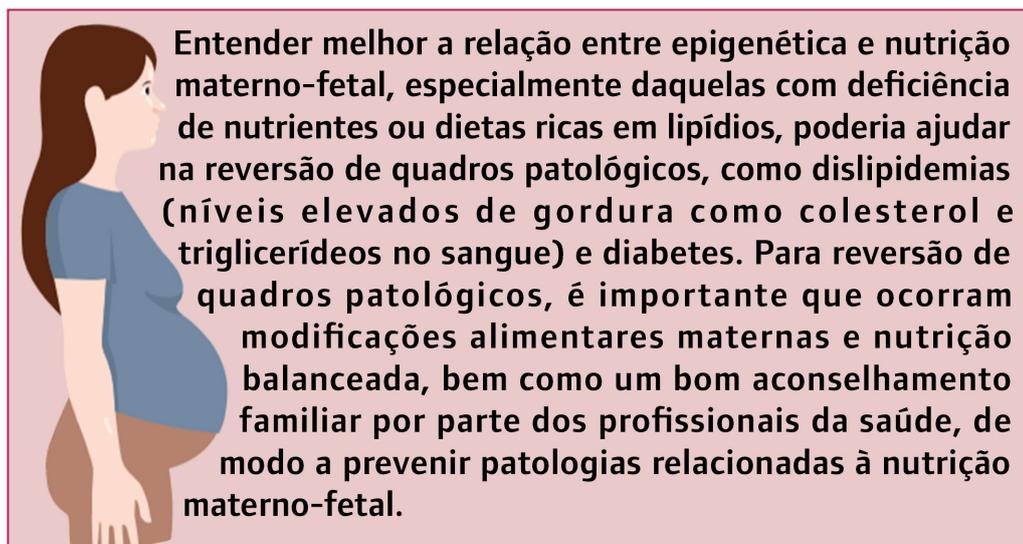
**Epigenoma** - conjunto de modificações químicas que “marcam” o genoma e que modificam a expressão de seus genes. Células diferentes possuem marcas epigenéticas diferentes.

Existem, ainda, estudos que demonstram que pode haver alteração na metilação de genes no desenvolvimento fetal influenciada pela alimentação materna. Por exemplo, a leptina, substância que atua como um sinal de saciedade em nosso organismo, varia sua concentração em função dos estados de energia e da quantidade de tecido adiposo. Sabe-se que a metilação do gene da leptina reduz a transcrição. Foi sugerido que um nível de metilação mais baixo do gene pode ser resultado de uma resposta da placenta à alta ingestão calórica e aos alimentos ricos em carboidratos, resultando, por consequência, em níveis mais altos desse hormônio durante o desenvolvimento fetal.

Mães que sofreram de desnutrição terão filhos com alterações fisiológicas e metabólicas permanentes, que podem se manifestar apenas na vida adulta. A falta da ingestão de proteínas durante a gravidez pode provocar

desaceleração de crescimento fetal e malformações de órgãos e tecidos e contribuir para problemas de saúde futuros nos filhos, como: disfunções vasculares, diminuição da regulação da glicose, aumento do depósito de gordura e, ainda, problemas de imunidade.

O excesso de alimentação durante a gravidez e a lactação também podem ocasionar doenças, principalmente quando o excesso for baseado em dietas com alto teor de gordura. A prole, acostumada a receber uma grande quantidade de energia e gordura durante a vida fetal, após o nascimento continuará necessitando de uma alimentação similar e excessiva. A longo prazo, esse excesso pode acarretar aumento de gordura abdominal e também transtorno compulsivo alimentar. Na vida adulta, essa mesma prole poderá desenvolver distúrbios como obesidade e problemas cardiovasculares e metabólicos (Figura 1).



**Figura 1.** Quadro informativo sobre epigenética e nutrição materno-fetal.

## Intolerância ao leite e a epigenética

O ser humano e alguns de seus animais de estimação são os únicos mamíferos que continuam a consumir leite durante a vida adulta. Entretanto, após os três anos, a capacidade de digerir **lactose**, principal açúcar do leite, é reduzida completa ou parcialmente em cerca de 70% dos seres humanos. Em consequência, a lactose não digerida é fermentada por bactérias no intestino grosso, liberando gases que causam desconforto, como dores abdominais,

inchaço, náuseas e diarreia, condição conhecida como intolerância à lactose, também chamada de não persistência da lactase, a enzima que digere a lactose. Mundialmente, cerca de 30% dos humanos exibem o fenótipo de intolerância à lactose, mas a proporção varia entre populações com diferentes ancestralidades. Mais informações sobre os tipos de intolerância e fatores genéticos associados estão descritos no artigo "O gene da intolerância à lactose", publicado na *Genética na Escola* (v. 9, n. 2, 2014) e no artigo "O que a in(tolerância) à lactose nos conta sobre a evolução humana?", publicado neste mesmo volume.

**Lactose** - dissacarídeo composto por glicose e galactose. A absorção da lactose no intestino depende da digestão ou quebra da molécula nesses dois compostos.

A lactase, *Lactase Phlorizin Hydrolase* (LPH), é codificada pelo gene *LCT*. A transcrição do gene *LCT* é influenciada por uma sequência de bases não codificante, localizada no íntron 13 de um gene vizinho, o *MCM6*, que funciona como um **enhancer** do promotor do gene *LCT*. **Hipermetilação** desse **enhancer** impede a transcrição do gene *LCT*, levando ao fenótipo de não persistência da lactase. Ao contrário, a **hipometilação** do **enhancer** ativa a transcrição do gene *LCT* e, consequentemente, aumenta a produção da enzima lactase. Desse modo, a expressão gênica do *LCT* é regulada por um mecanismo epigenético, baseado no nível de metilação de uma sequência de DNA específica.

Estudos sobre a persistência da lactase em duas diferentes populações da África mostraram que cerca de 50% dos indivíduos apresentam esse fenótipo e que o fenótipo não é decorrente de mutações no gene *LCT*, mas está associado às alterações epigenéticas acima descritas. A persistência da lactase ocorre em frequências diferentes a depender da população, sendo majoritariamente presente em povos que dependem historicamente da pecuária leiteira como Norte da Europa, Oeste da África, Leste da África e Oriente Médio. No Brasil, a frequência dessa característica é de cerca de 37%, mas varia bastante em diferentes regiões em função da alta miscigenação da população.

A idade e os fatores ambientais, como a ingestão prolongada de lactose após desmame, induzem modificações epigenéticas e alteram o gradiente intestinal de RNA mensageiro (RNAm) de *LCT*. Desse modo, a epigenética parece ter um papel tanto na persistência da expressão, quanto na repressão do gene da lactase.

## Existe alguma relação entre epigenética e obesidade?

Segundo a Organização Mundial da Saúde, o sobrepeso e a obesidade são definidos como o acúmulo excessivo e anormal de tecidos

do adiposo, ao ponto de ser prejudicial para a saúde. De maneira simplificada, o desequilíbrio entre a ingestão e o gasto de calorias faz com que o excesso calórico ingerido seja armazenado como tecido adiposo, aumentando a probabilidade do surgimento de problemas cardiovasculares, dislipidemias, diabetes, apneia do sono, cânceres, osteoartrite e depressão. O número de pessoas com sobrepeso ou obesas vem aumentando muito mundialmente e esse aumento de casos é considerado uma epidemia descrita como “globesidade”, um problema sério de saúde pública.

A obesidade é uma doença crônica, multifatorial, influenciada principalmente por fatores genéticos. Fatores genéticos podem ser responsáveis por até 70% da variabilidade do peso corporal, com mais de 600 regiões genômicas descritas capazes de afetar a regulação do peso do indivíduo. Alguns estudos demonstraram que alterações no padrão de metilação do DNA em todo o genoma podem estar associados à obesidade. O padrão de metilação diferencial é identificado comparando-se pessoas não obesas e obesas, e esse padrão diferencial consegue identificar casos de obesidade com 70% de confiança.

Os hábitos alimentares estão intimamente relacionados com a chance de desenvolvermos condições médicas como a obesidade. A possibilidade de desenvolver obesidade na idade adulta pode ser influenciada pela nutrição inadequada ainda na vida fetal ou do recém-nascido. Mudanças no estado nutricional da mãe conseguem alterar os ambientes hormonal e metabólico durante os períodos pré e/ou pós-natal. Estudos recentes mostraram que a saúde metabólica do pai durante a concepção também consegue afetar a saúde da prole, indicando que pais obesos são mais propensos a ter filhos que irão desenvolver obesidade. Exposições ambientais como dieta e estilo de vida do pai podem causar alterações epigenéticas irreversíveis durante a espermatogênese. As marcas epigenéticas presentes no gameta paterno não são apagadas durante o início do desenvolvimento embrionário, o que contribui para o desenvolvimento de obesidade em sua prole.

**Enhancers** - são sequências de DNA, localizadas a montante, jusante ou dentro do gene e que aumentam o seu nível de transcrição.

**Hipermetilação** - é o aumento na metilação, isto é, da adição de grupos metil na base citosina, em locais específicos do DNA, que regulam a expressão de genes. A hipermetilação geralmente suprime a expressão gênica.

**Hipometilação** - é a redução na metilação, que está relacionada, geralmente, a um aumento na expressão gênica.

Um estudo desenvolvido no norte da Suécia acompanhou três gerações e demonstrou associação entre o consumo excessivo de alimentos de um grupo de avôs com o aumento do risco de mortalidade e de diabetes em seus netos! Incrível, não? Outro estudo demonstrou que um início precoce de tabagismo pelos avôs também está relacionado com o aumento do **índice de massa corporal (IMC)** dos netos. Essas evidências indicam que em especial os hábitos nutricionais ou de vida do pai, não somente durante a **gametogênese**, mas também na puberdade, podem afetar os descendentes de uma maneira sexo-dependente. Isso porque o IMC do pai durante a concepção está associado apenas ao desenvolvimento fetal da prole masculina, e não da feminina. Considerando que o aumento da prevalência da obesidade não é explicado somente por fatores genéticos e que está ocorrendo um aumento de casos em curto período, é provável que fatores ambientais sejam muito relevantes para essa condição.

## Há relação entre padrão alimentar, modificações epigenéticas e risco de diabetes mellitus?

Aposto que você conhece alguém que possui diabetes. Mas, afinal, o que é isso? Diabetes *mellitus* é uma doença caracterizada pelo aumento acima do normal da quantidade de glicose no sangue, a hiperglicemia. O diabetes pode ocorrer como resultado de mecanismos diversos, dentre eles defeitos na ação ou secreção do hormônio insulina, produzido pelas células beta ( $\beta$ ) do pâncreas, cuja principal função é promover a entrada de glicose nas células.

No diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), doença autoimune com início na infância ou na adolescência, as células  $\beta$  do pâncreas sofrem ata-

ques do próprio sistema imune do indivíduo, podendo ser destruídas. Consequentemente, pouca ou nenhuma insulina é produzida e a glicose derivada da alimentação acumula-se na corrente sanguínea.

A metilação do DNA de genes que contribuem para o DM1 é um fator epigenético relevante, tendo sido encontradas regiões metiladas em alguns genes do **HLA (antígeno leucocitário humano)** de classe II, que é um conjunto de genes responsável por cerca de 50% do risco genético de desenvolver essa doença.

Outro mecanismo epigenético relacionado ao DM1 relaciona-se aos **microRNAs**, moléculas que desempenham papel-chave como reguladores da expressão gênica, podendo promover a inibição da tradução do RNA ou a sua degradação. Estudos mostram que os microRNAs influenciam na formação de autoimunidade e na disfunção de células  $\beta$ , sendo que alguns genes de microRNA específicos apresentam redução de expressão em indivíduos com DM1. Um dos microRNA, o miR-375, é o mais abundante nas ilhotas pancreáticas, tendo sido identificado como um biomarcador de morte de células  $\beta$  em camundongos.

Por outro lado, o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) ocorre devido à diminuição gradual de secreção de insulina e costuma também estar associado à **resistência dos órgãos e tecidos-alvo à insulina**. Ao contrário do DM1, o DM2 tem prevalência aumentada em indivíduos acima de 40 anos, sedentários, com excesso de peso e com histórico dessa doença na família (indicando suscetibilidade genética aumentada). As células dos músculos, gordura e fígado dos indivíduos que são resistentes à insulina apresentam uma fraca resposta à presença desse hormônio e, por isso, não conseguem absorver facilmente a glicose presente no sangue. Como consequência, o pâncreas é estimulado a produzir mais insulina para direcionar a glicose para dentro das células. Quando a capacidade de produção de insulina do pâncreas é comprometida, os níveis de glicose no sangue permanecem altos.

**Índice de massa corporal (IMC)** – índice utilizado para avaliar a gordura corporal. Para ser calculado, basta dividir o peso corporal de um indivíduo pelo quadrado de sua altura ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). IMC maior ou igual a 25 classifica uma pessoa com sobrepeso e maior ou igual a 30 como obesa.

**Antígenos leucocitários humanos (HLA)** – é um conjunto de proteínas de superfície importantes para a regulação do sistema imune adaptativo. Os genes que as codificam são conhecidos como genes do HLA.

**microRNA** – tipo de RNA de 18 a 25 nucleotídeos de comprimento, presente em eucariotos, que não é traduzido em proteínas. Sua função é regular o funcionamento de genes que codificam proteínas.

**Gametogênese masculina ou espermatogênese** – processo de formação dos gametas masculinos, os espermatozoides.

**Resistência à insulina** – resposta enfraquecida de um organismo à insulina, o que diminui a ação do hormônio insulina de transporte da glicose para o interior das células, resultando no aumento dos níveis de glicose no sangue.

Estudos mostraram que a metilação de genes como o *MSI2* interfere na secreção de insulina e na proliferação das células β, estando, portanto, associada ao desenvolvimento do DM2.

Adicionalmente, alguns microRNAs podem regular a expressão de proteínas que estão envolvidas na via de sinalização de insulina, como acima mencionado, e, portanto, também podem afetar a resistência a esse hormônio. MicroRNAs como o miR-143, miR-103 e miR-107, miR-29a e miR-27b estão ainda relacionados à obesidade e altos níveis de gordura do sangue, fatores de risco para o desenvolvimento de DM2.

Já o diabetes *mellitus* gestacional (DMG), como o nome sugere, se manifesta durante a gestação, e afeta entre 2% e 5% das mulheres grávidas. Na maioria dos casos, a hiperglicemia durante a gestação é o resultado da intolerância à glicose devido à disfunção das células β pancreáticas em um contexto de resistência crônica à insulina. Os fatores de risco para DMG incluem histórico familiar do DM2 ou do DMG, sobrepeso, idade

materna avançada e abortos recorrentes. É importante destacar que o DMG não afeta apenas a mãe, mas também o feto; bebês de mães diabéticas apresentam maior risco de nascer acima do peso e com predisposição a doenças metabólicas, como obesidade e DM2. Os mecanismos epigenéticos que influenciam o DMG ainda não estão claros, mas o **silenciamento do gene *PDX1*** está sendo alvo de estudos, já que a proteína originada a partir dele regula a diferenciação das células β e o desenvolvimento do pâncreas.

Alterações de metilação do DNA da placenta também poderiam contribuir para o desenvolvimento desse tipo de diabetes, pois já foi demonstrado que mulheres com DMG possuem níveis mais elevados de metilação do DNA nesse tecido.

Estudos mostraram que o plasma sanguíneo de gestantes com DMG apresentam padrão de expressão gênica alterado de determinados microRNAs, que estão aumentados. A Figura 2 resume os tipos de diabetes e suas principais características.

**Silenciamento do gene ou silenciamento genético** - é um evento celular, geralmente resultante de mudanças nos níveis de metilação do DNA ou por alterações das histonas, que impede que determinado gene seja expresso. O silenciamento também pode ocorrer pela degradação do RNA transcrito ou ainda pela repressão de sua tradução.

Tipo	Principais Causas	Mecanismos epigenéticos	Exemplo de gene*	Prevalência	Frequência
<b>Diabetes Mellitus tipo 1</b>	Doença autoimune multifatorial; redução ou interrupção na liberação de insulina	Alterações na metilação do antígeno HLA; microRNAs; <i>imprinting</i> paterno	Genes do complexo HLA de classe II; <i>DLK1</i> ; <i>MEG3</i>	Crianças ou adolescentes	~5%-10%
<b>Diabetes Mellitus tipo 2</b>	Multifatorial; resistência à insulina; redução da secreção desse hormônio pelas células β	Metilação; microRNAs	<i>MSI2</i>	Adultos	~90%
<b>Diabetes Mellitus gestacional</b>	Multifatorial; mudanças no equilíbrio hormonal provocadas pela gravidez; sobrepeso; idade avançada	Silenciamento gênico; metilação do DNA placentário; superexpressão ou redução na expressão de microRNAs	<i>PDX1</i>	Gestantes	~5% das gravidezes

\*Os diferentes tipos de diabetes sofrem influência de diversos genes, mas este artigo abordou somente alguns deles.

**Figura 2.** Tipos de diabetes *mellitus* e suas principais características.

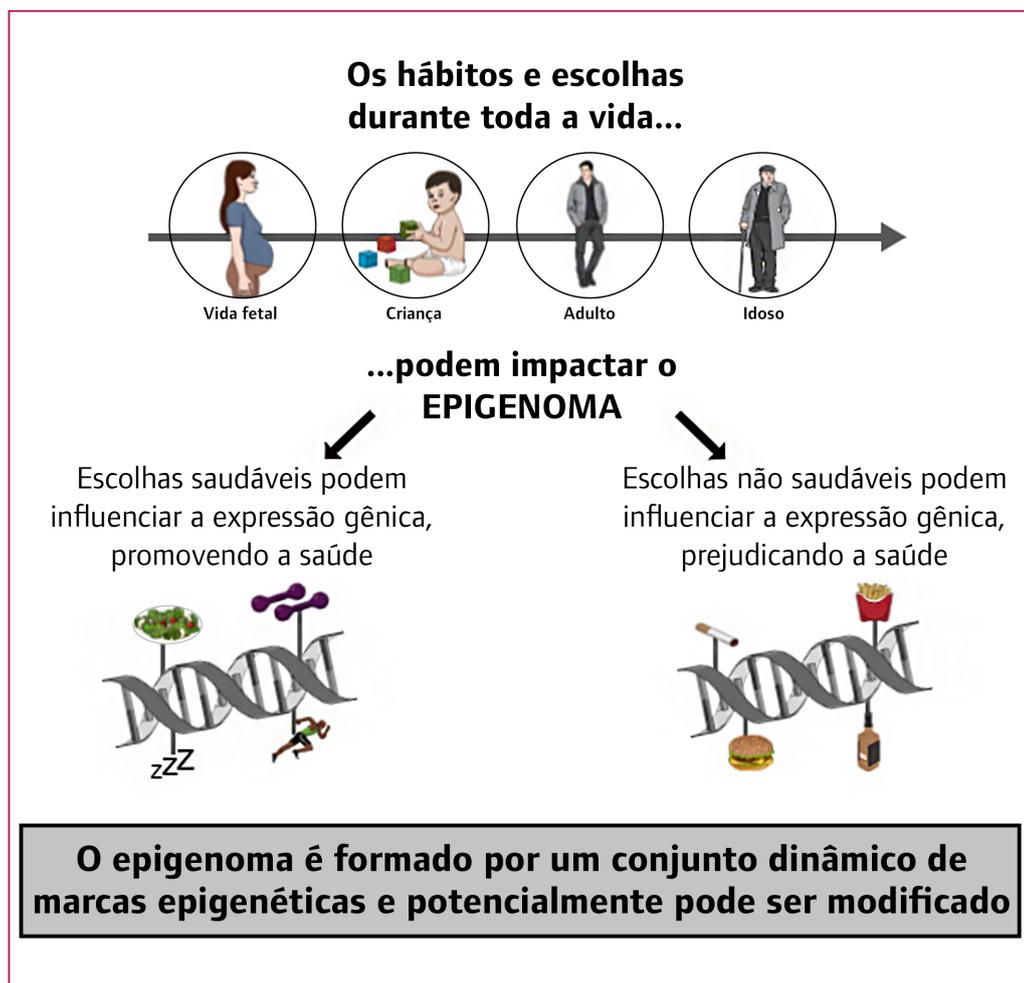
Agora, você deve estar se questionando: “O que posso fazer para não desenvolver diabetes?”. A pergunta é simples, mas a resposta nem tanto, já que a doença é multifatorial e há fatores genéticos de risco. De maneira geral, sugere-se uma alimentação equilibrada, com baixa ingestão de carboidratos, além da prática frequente de atividades físicas. As-

sim, controlando os fatores de risco ambientais e não genéticos, como o índice de massa corporal elevado (especialmente se a gordura estiver concentrada na região da cintura), hipertensão arterial, colesterol alto e alterações na taxa de triglicerídeos, a probabilidade de desenvolvimento de DM2 e DMG pode ser reduzida.

# Então, podemos atuar para prevenir a ocorrência de alterações epigenéticas que aumentem o risco de doenças?

De forma geral, para que as modificações epigenéticas não causem alterações prejudiciais em nosso organismo, é essencial mantermos um estilo de vida saudável. Exercitar-se regularmente e ter uma dieta balanceada, rica em

frutas, legumes e grãos, de preferência orgânicos, são atitudes que podem minimizar o acúmulo de modificações epigenéticas patológicas e, em alguns casos, até reverter diversas marcações epigenéticas indesejadas (Figura 3).



**Figura 3.** A alimentação e os hábitos em todas as fases da vida podem influenciar o epigenoma, afetando a saúde tanto de forma positiva como negativa. Alterações no estilo de vida, mesmo que tardias, podem acarretar benefícios.

## Para saber mais

ANGUITA-RUIZ, A.; AGUILERA, C. M.; GIL, Á. Genetics of lactose intolerance: An updated review and online interactive world maps of phenotype and genotype frequencies. *Nutrients*, v. 12, n. 9, p. 1–20, 2020.

STOVER, P. J. *et al.* Emerging concepts on the role of epigenetics in the relationships between nutrition and health. *Journal Of Internal Medicine*, v. 284, n. 1, p. 37-49, 2018.

ZHANG, H.; POLLIN, T. I. Epigenetics Variation and Pathogenesis in Diabetes. *Current Diabetes Reports*, v. 18, n. 11, p. 1–7, 2018.