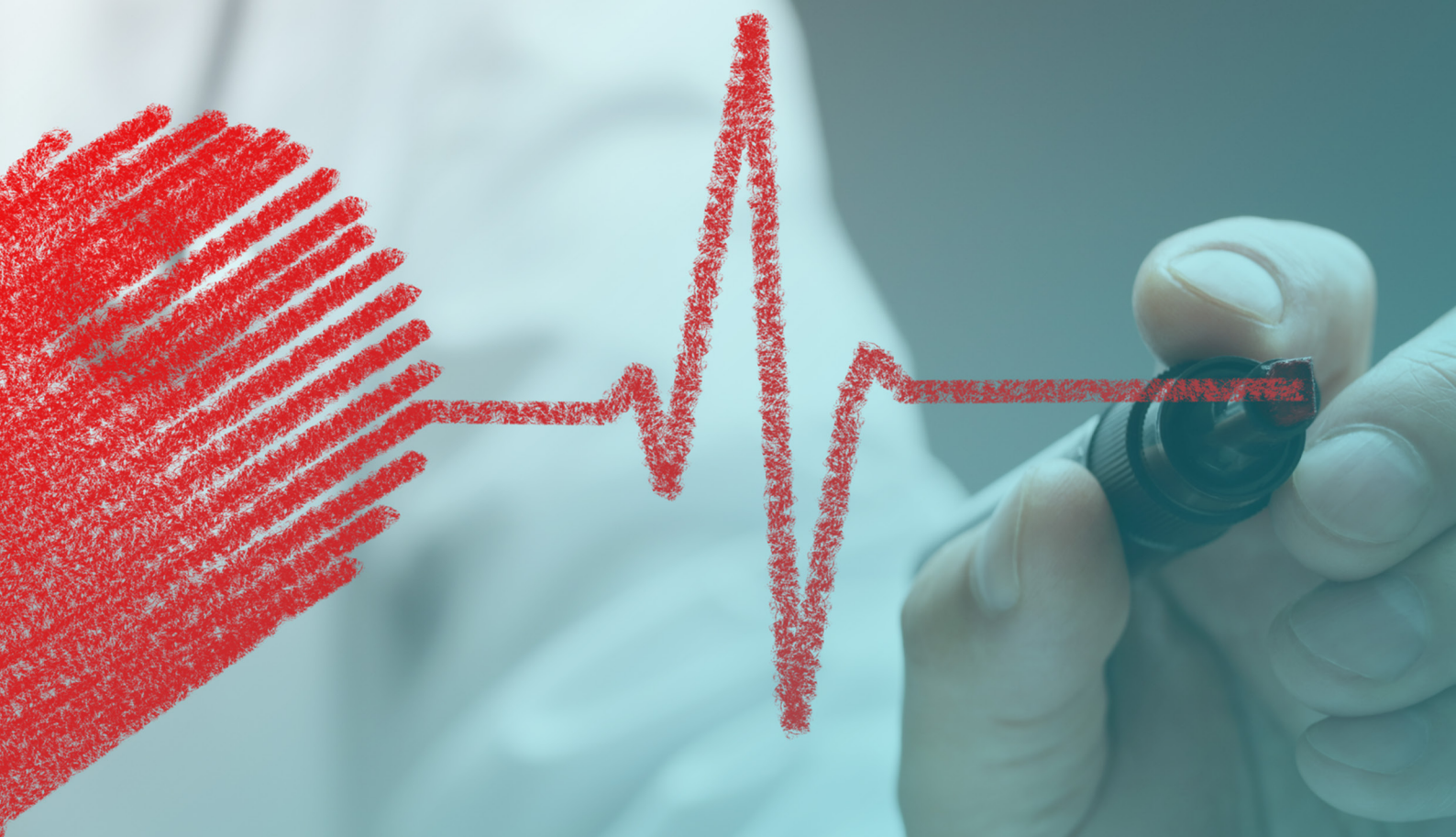


Bases Conceituais da **Saúde 6**

Elisa Miranda Costa
(Organizadora)



Atena
Editora
Ano 2019

Elisa Miranda Costa
(Organizadora)

Bases Conceituais da Saúde

6

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Lorena Prestes e Geraldo Alves

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

B299 Bases conceituais da saúde 6 [recurso eletrônico] / Organizadora
Elisa Miranda Costa. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019.
– (Bases Conceituais da Saúde; v. 6)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia.

ISBN 978-85-7247-137-4

DOI 10.22533/at.ed.374191502

1. Bioética. 2. Política de saúde. I. Costa, Elisa Miranda. II. Série.
CDD 362.1

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2019

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

www.atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

A bioética é considerada como um novo território do conhecimento, inicialmente seu foco de preocupação foi direcionado preferencialmente para os campos da relação profissional-paciente e pesquisa. Com o passar dos anos, esse horizonte de atuação foi gradualmente ampliado, alcançou uma relação consistente com as áreas social e sanitária.

A velocidade das descobertas, de certa forma, ‘roubou’ das sociedades humanas contemporâneas o tempo necessário e indispensável para o amadurecimento moral das respostas frente às ‘novidades’. Portanto, a bioética surge como um novo instrumento metodológico com o objetivo de proporcionar reflexões e respostas possíveis diante desses dilemas.

Os conflitos gerados entre a evolução do mundo, o progresso tecnológico e os direitos humanos estão cada vez mais frequentes. A discussão bioética pode contribuir na procura por respostas equilibradas frente aos conflitos atuais e aos das próximas décadas, isso requer abordagens pluralistas e transdisciplinares a partir da realidade concreta.

A bioética brasileira apresentou desenvolvimento tardio, porém passou a ser incorporada objetivamente na construção sanitárias no país e no próprio funcionamento do Sistema Único de Saúde (SUS). De acordo com esse contexto e objetivando a melhor sistematização e compreensão da bioética, nesse volume serão abordadas questões relacionadas ao desenvolvimento tecnológico e científico e aos processos evolutivos e sociais.

Elisa Miranda Costa

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 1

BIOSSEGURANÇA NA AVALIAÇÃO DE RISCOS AMBIENTAIS DOS TRANSGÊNICOS

Adolf Hitler Cardoso de Araújo
Maria do Socorro Rocha Melo Peixoto
Bartolomeu Garcia de Souza Medeiros
Valeska Silva Lucena

DOI 10.22533/at.ed.3741915021

CAPÍTULO 2 12

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DO 1,2,4-OXADIAZOL 3,5-DISSUBSTITUÍDO

Rodrigo Ribeiro Alves Caiana
Érick Caique Santos Costa
Maria Verônica de Sales Barbosa
Giselle Barbosa Bezerra
Francirenildo Andrade Santos
Jaqueline Ferreira Ramos
Danilo Lima Dantas
Juliano Carlo Rufino de Freitas

DOI 10.22533/at.ed.3741915022

CAPÍTULO 3 24

OS PRINCIPAIS FÁRMACOS UTILIZADOS COMO ADULTERANTES EM AMOSTRAS DE COCAÍNA

Hemerson Iury Ferreira Magalhães
Ericson Alves Silva Filho
Gleice Rayanne da Silva
Marianna Vieira Sobral
Aníbal de Freitas Santos Júnior
Breno Alves Auad Moreira
Rony Anderson Rezende Costa
Bruno Coelho Cavalcanti
Cecília Rocha da Silva
Hélio Vitoriano Nobre Júnior
José Roberto Oliveira Ferreira
Ricardo Rodrigues Lucas

DOI 10.22533/at.ed.3741915023

CAPÍTULO 4 35

ANÁLISE BIOENERGÉTICA: UM PANORAMA DOS ESTUDOS PUBLICADOS NA ATUALIDADE

Any Caroliny Alves de Souza
Ana Carolina Pereira Eugênio
Camila Diniz de Carvalho Souza
Jorge Francisco Sandro Souza Silva
Yasmin Karla de Araújo Oliveira
Alexandre Franca Barreto

DOI 10.22533/at.ed.3741915024

CAPÍTULO 5 54

ANÁLISE DE DIMENSIONAMENTO DE EQUIPAMENTOS E NÚMERO DE REFEIÇÕES EM UM RESTAURANTE COMERCIAL ÁRABE NA CIDADE DE BELÉM-PA, 2017

Fernando Filho Silva Damasceno

Elizane Leão Batista

Amanda Joyce Caldo de Souza

Andreia Pereira Silva

Rodolfo Silva de Freitas

Herison Diego Abreu de Sousa

DOI 10.22533/at.ed.3741915025

CAPÍTULO 6 63

ANÁLISE DE NOTIFICAÇÕES DE QUEIXA TÉCNICA E EVENTO ADVERSO DE MEDICAMENTOS E MATERIAL MÉDICO HOSPITALAR EM UM HOSPITAL SENTINELA

Ana Laura de Cabral Sobreira

Danillo Alencar Roseno

Laura Christina Freitas

Roseana Souza Pedrosa

Adriana Amorim de Farias Leal

DOI 10.22533/at.ed.3741915026

CAPÍTULO 7 76

ANÁLISE DO GRAU DE COMPLETUDE DAS FICHAS DE NOTIFICAÇÃO DA LEISHMANIOSE VISCERAL, DE RESIDENTES DO MUNICÍPIO DE PETROLINA (PE), NO PERÍODO DE 2011 A 2016

Maiara Leite Barberino

Larissa de Sá Carvalho

Lorena Maria Souza Rosas

Herydiane Rodrigues Correia Wanderley

Natália Matos Barbosa Amarante

Marcelo Domingues de Faria

DOI 10.22533/at.ed.3741915027

CAPÍTULO 8 85

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL BIOTECNOLÓGICO DE MICRO- ORGANISMOS ISOLADOS DE AMOSTRAS ALIMENTARES E PRODUÇÃO DE ENZIMAS HIDROLÍTICAS

Emília Mendes da Silva Santos

Ariosto Afonso de Moraes

Isabela Regina Alvares da Silva Lira

Diogo Guimarães

Juliana Moura de Luna

DOI 10.22533/at.ed.3741915028

CAPÍTULO 9 93

BATATA YACON COMO INGREDIENTE NA ELABORAÇÃO DE PÃO PARA DIABÉTICOS: ASPECTOS FUNCIONAIS E NUTRICIONAIS

Adalgisa Gabriela dos Santos Guimarães

Ana Beatriz Praia

Nelson Rosa Ferreira

DOI 10.22533/at.ed.3741915029

CAPÍTULO 10 103

BIOEDUCA: RELATO DE EXPERIÊNCIA SOBRE O USO DE TECNOLOGIAS EDUCATIVAS NA FORMAÇÃO ACADÊMICA DE GRADUANDOS EM BIOMEDICINA

Lumara Silvia Santana Ferreira
Wellenice da Silva Barroso
Amanda Mendes Silva
Lailson Parente Lustosa Júnior
Etiane Prestes Batirola Alves

DOI 10.22533/at.ed.37419150210

CAPÍTULO 11 111

CARACTERIZAÇÃO DO CONSUMIDOR DE QUEIJO DE COALHO NO INTERIOR DE PERNAMBUCO

Dayane de Melo Barros
Danielle Feijó de Moura
Tamiris Alves Rocha
Silvio Assis de Oliveira Ferreira
Roberta Albuquerque Bento da Fonte
Erilane de Castro Lima Machado
Ranilson de Souza Bezerra

DOI 10.22533/at.ed.37419150211

CAPÍTULO 12 121

CONFERÊNCIA DO CARRO DE EMERGÊNCIA: A RELEVÂNCIA FRENTE À UMA PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA EM UM CENTRO DE TERAPIA INTENSIVA (CTI) - RELATO DE EXPERIÊNCIA

Raquel Silva Nogueira
Manuela Furtado Veloso de Oliveira
Aldeyse Teixeira de Lima
Mikaelly Almeida Amorim Oliveira
Aline Bento Neves
Gabriela De Nazaré e Silva Dias
Erlon Gabriel Rego de Andrade
Leide da Conceição do Espírito Santo Monteiro
Irineia Bezerril de Oliveira da Silva
Nubia Cristina Pereira Garcia
Lilian Thais Dias Santos Monteiro

DOI 10.22533/at.ed.37419150212

CAPÍTULO 13 128

ELESTROESTIMULAÇÃO DE ALTA VOLTAGEM NO REPARO TECIDUAL DE LESÃO POR PRESSÃO: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Lilian Ramine Ramos de Souza Matos
Karoliny Teixeira Santos
Larycia Vicente Rodrigues
Cristina Maria Félix Crispiniano
Eduardo Rafael de Sousa Neto
Maria Conceição Matias da Silva
Márcia Bento Moreira

DOI 10.22533/at.ed.37419150213

CAPÍTULO 14 135

EPIGENÉTICA

Renata Mendes de Freitas
Mário Campos Júnior

DOI 10.22533/at.ed.37419150214

CAPÍTULO 15	144
EQUIDADE COMO MARCO ÉTICO INSERIDO NA DIMENSÃO SOCIAL DA BIOÉTICA	
<i>Marcelo Moreira Corgozinho</i>	
<i>Aline Albuquerque Sant'Anna de Oliveira</i>	
DOI 10.22533/at.ed.37419150215	
CAPÍTULO 16	157
MANIPULAÇÃO GENÉTICA: AVANÇOS E BIOÉTICA	
<i>Layslla Caroline Araújo Almeida</i>	
<i>Renata Maria Vieira Nogueira</i>	
<i>Valeska Silva Lucena</i>	
<i>Maria Do Socorro Rocha Melo Peixoto</i>	
DOI 10.22533/at.ed.37419150216	
CAPÍTULO 17	166
MARCADOR DE DANO OXIDATIVO CELULAR EM DIFERENTES GRUPOS ETÁRIOS EM RIBEIRINHOS DO ESTADO DO PARÁ	
<i>Aline Barreto Sá</i>	
<i>Bruna Emanuelle Sanches Borges</i>	
<i>Claudia Simone Oliveira Baltazar</i>	
<i>Maria da Conceição Nascimento Pinheiro</i>	
DOI 10.22533/at.ed.37419150217	
CAPÍTULO 18	174
MODIFICAÇÃO ESTRUTURAL NO EUGENOL: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADE TOXICOLÓGICA FRENTE À ARTEMIA SALINA LEACH	
<i>Josefa Aqueline da Cunha Lima</i>	
<i>Herbert Igor Rodrigues de Medeiros</i>	
<i>Jadson de Farias Silva</i>	
<i>Romário Jonas de Oliveira</i>	
<i>Cosme Silva Santos</i>	
<i>Juliano Carlo Rufino de Freitas</i>	
DOI 10.22533/at.ed.37419150218	
CAPÍTULO 19	184
O ENSINO DA BIOÉTICA NA EDUCAÇÃO SUPERIOR NA ÁREA DE SAÚDE	
<i>Waldemar Antônio das Neves Júnior</i>	
<i>Sergio Rego</i>	
<i>Laís Záu Serpa de Araújo</i>	
DOI 10.22533/at.ed.37419150219	
CAPÍTULO 20	196
PRÉ-ECLÂMPSIA: USO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO NA PREVENÇÃO	
<i>Jaciara Aparecida Dias Santos</i>	
<i>Sammantha Maryanne Soares Brito</i>	
DOI 10.22533/at.ed.37419150220	

CAPÍTULO 21 198

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DO PERFIL TOXICOLÓGICO, FARMACODINÂMICO E FARMACOCINÉTICO DO BENZIL 4,6-DI-O-ACETIL-2,3-DIDESOXI-A-D-ERITRO-HEX-2-ENOPIRANOSÍDEO EMPREGANDO MÉTODOS *IN SILICO*

Rodrigo Ribeiro Alves Caiana
Rayane de Oliveira Silva
Romário Jonas de Oliveira
Cosme Silva Santos
João Rufino de Freitas Filho
Juliano Carlo Rufino de Freitas

DOI 10.22533/at.ed.37419150221

CAPÍTULO 22 211

USO DE ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS ÔMEGA-3 COMO SUBSTITUTOS DE MEDICAMENTOS ANTI-INFLAMATÓRIOS EM DOENÇAS CRÔNICAS

Geovana Alves Cleef de Souza
Roseane Aires de Oliveira
Rafaela da Silva Filgueira
Esther Pereira Matos Carneiro
Thamires Ferreira Dantas
Williana Gomes da Silva
Ercicleide Gomes Teixeira
Edna Maria Nascimento da Paz
Anabelle Moraes de Jaimes
Dinara Maria da Silva Xavier
Adriana Paula Braz de Souza

DOI 10.22533/at.ed.37419150222

CAPÍTULO 23 223

SÍNDROME DE DELEÇÃO 22Q13.3 E CROMOSSOMO EM ANEL

Acácia Fernandes Lacerda de Carvalho
Esmeralda Santos Alves
Paula Brito Corrêa
Neulice França Correia Barros
Joanna Goes Castro Meira
Angelina Xavier Acosta

DOI 10.22533/at.ed.37419150223

CAPÍTULO 24 227

REALOCAÇÃO DE TRABALHADORES E BIOÉTICA: PERSPECTIVAS NA GESTÃO DE PESSOAS

Rosana Maria Barreto Colichi
Renata Oliveira Castilho
Martha Angelica Benicá Rodrigues Negrisoni

DOI 10.22533/at.ed.37419150224

CAPÍTULO 25 231

AUTOAVALIAÇÃO DE SAÚDE DE INDIVÍDUOS COM CÂNCER DE PRÓSTATA NO SUDOESTE BAIANO

Andrei Teixeira Almeida
Vitória da Conquista / BA.
Yuri Pereira Muniz
Cláudio Lima Souza
Laize Tomazi

DOI 10.22533/at.ed.37419150225

SOBRE A ORGANIZADORA..... 247

Renata Mendes de Freitas
Mário Campos Júnior

1 | INTRODUÇÃO

Neste capítulo, serão abordados os controles epigenéticos que atuam sobre o genoma, inibindo ou ativando a expressão de segmentos gênicos. Esses sistemas de controle estão presentes em todos os mamíferos e também em leveduras, o que indica seu importante papel na conservação do DNA ao longo da evolução.

O conceito de epigenética foi proposto por Conrad Waddington, em 1939, com o objetivo de relacionar a regulação da atividade gênica com o desenvolvimento celular, relacionando a interação dos produtos gênicos com os diferentes fenótipos. Logo, a epigenética estuda as modificações que ocorrem na estrutura da cromatina, mas que não interferem na sequência nucleotídica. Tais modificações irão alterar a regulação da expressão gênica, sendo herdáveis em células descendentes. Estas modificações são estavelmente herdadas, sendo cruciais para o desenvolvimento, pois permitem a diferenciação de tipos celulares. Deste modo, o padrão epigenético que controla

a expressão gênica é transmitido para células-filhas independentemente da sequência do DNA.

Entre as principais modificações que influenciam no remodelamento da cromatina e, conseqüentemente, a disponibilidade do gene para a transcrição é a acetilação e a metilação das histonas, bem como a metilação na molécula de DNA, que se destaca como um importante evento na regulação da expressão de genes *housekeeping* – genes de expressão constitutiva responsáveis pela manutenção da maquinaria celular.

Assim, os fenômenos epigenéticos possuem papel fundamental na regulação da expressão gênica, podendo ativar ou desativar a transcrição de determinados genes, independentemente de modificações nas sequências de bases desses genes.

Estudos em epigenética mostram que mecanismos relacionados à metilação do DNA e alterações nas caudas de histonas proporcionam uma condição extra para o controle transcricional que regula a expressão dos genes. Esses mecanismos são componentes-chave para o desenvolvimento e crescimento das células. Anormalidades epigenéticas têm sido associadas a fatores causais de cânceres,

doenças genéticas, doenças autoimunes e no envelhecimento.

1.1 Princípios básicos da epigenética

A cromatina é um complexo de macromoléculas formado por DNA e proteínas de diversas categorias, principalmente as proteínas do tipo histonas, presentes no núcleo das células eucarióticas. As histonas são o principal componente protéico que desempenham um importante papel na compactação da molécula de DNA dentro das células.

A unidade estrutural básica da cromatina eucariótica é o nucleossomo, que consiste em um segmento de DNA enrolado ao redor de um octâmero de histonas (duas de cada uma das proteínas histonas H2A, H2B, H3 e H4), e representa o primeiro nível de compactação da cromatina. As histonas H1 ligam-se à fibra inicial de compactação, na região de espaçamento entre os nucleossomos, e promove o dobramento, permitindo o empilhamento dos nucleossomos e a formação de fibras cada vez mais compactadas. A figura abaixo ilustra a maneira como a molécula de DNA é enovelada pelo octâmero de histonas.

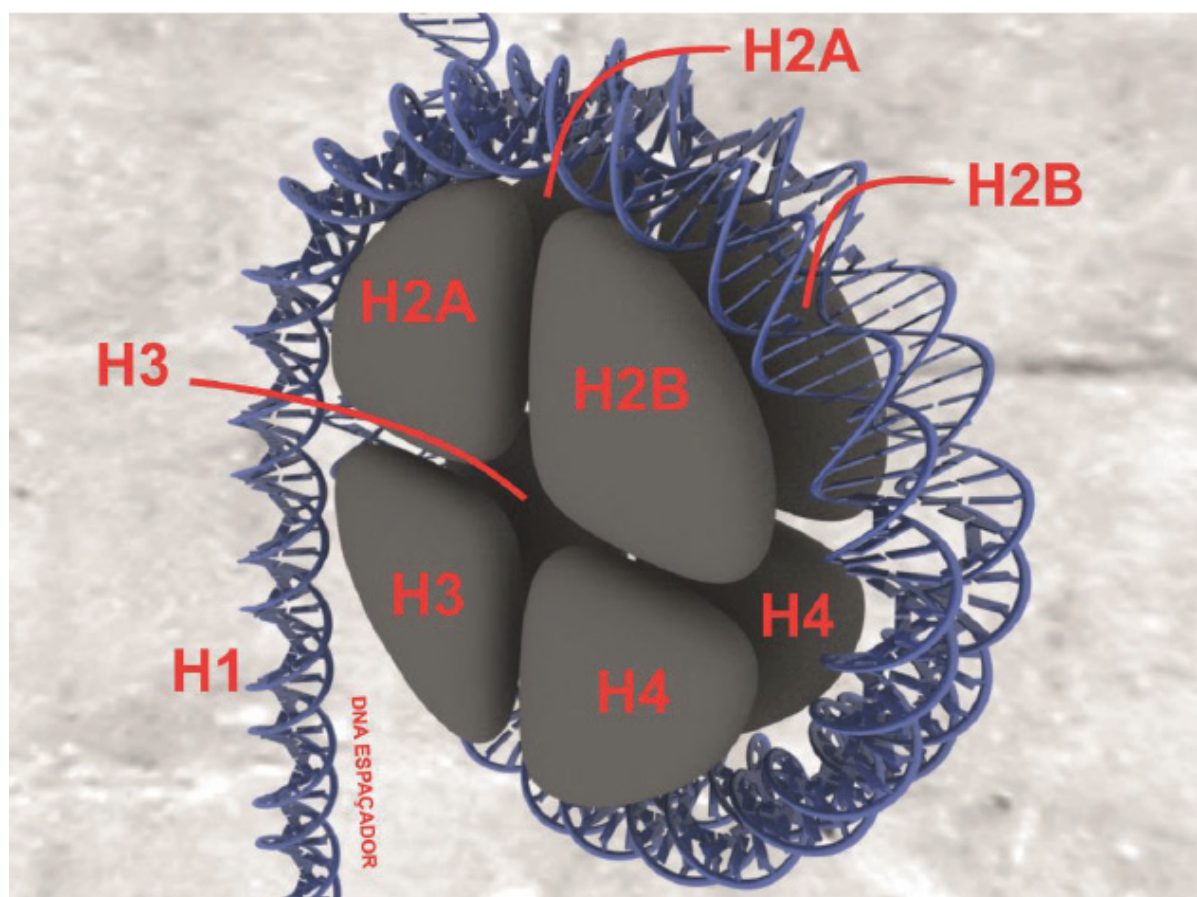


FIGURA 1: Esquema do enovelamento da molécula de DNA e a formação do nucleossomo.

Fonte: Os autores.

Essas proteínas possuem sequências de aminoácidos que se apresentam

evolutivamente conservadas e que, em função de terem uma grande quantidade de aminoácidos com carga positiva, são capazes de ligar-se firmemente a dupla hélice do DNA. Assim, no núcleo dos eucariotos, todos os processos biológicos que requerem acessibilidade ao DNA, tais como replicação ou a transcrição, são dependentes das características precisas da organização da cromatina.

A organização e o grau de compactação da cromatina variam em eucromatina, de aparência mais frouxa, menos compactada; e heterocromatina, regiões mais densas, mais compactadas. Essa associação entre DNA-histonas e o nível de compactação da cromatina são processos reversíveis. Diferentes mecanismos são capazes de reduzir, temporariamente, a afinidade das histonas pelo DNA, alterando a organização da cromatina e possibilitando o acesso ao DNA por vários fatores reguladores da expressão gênica.

Uma das maneiras de garantir a flexibilidade da cromatina de acordo com as necessidades celulares é representada pela capacidade das caudas aminoterminais das histonas de sofrer várias modificações pós-traducionais. Dentre as modificações mais conhecidas que ocorrem nas histonas, podemos citar a adição e remoção de grupamentos acetil, fosfato e metil nas caudas dessas proteínas em aminoácidos específicos (Figura 2), sendo que a fosforilação tem sido associada à condensação, segregação cromossômica, transcrição, reparo de danos no DNA e ativação da apoptose dependendo do estado da cromatina. Desta forma, a ativação transcricional ocorrerá com a descompactação da estrutura da cromatina.

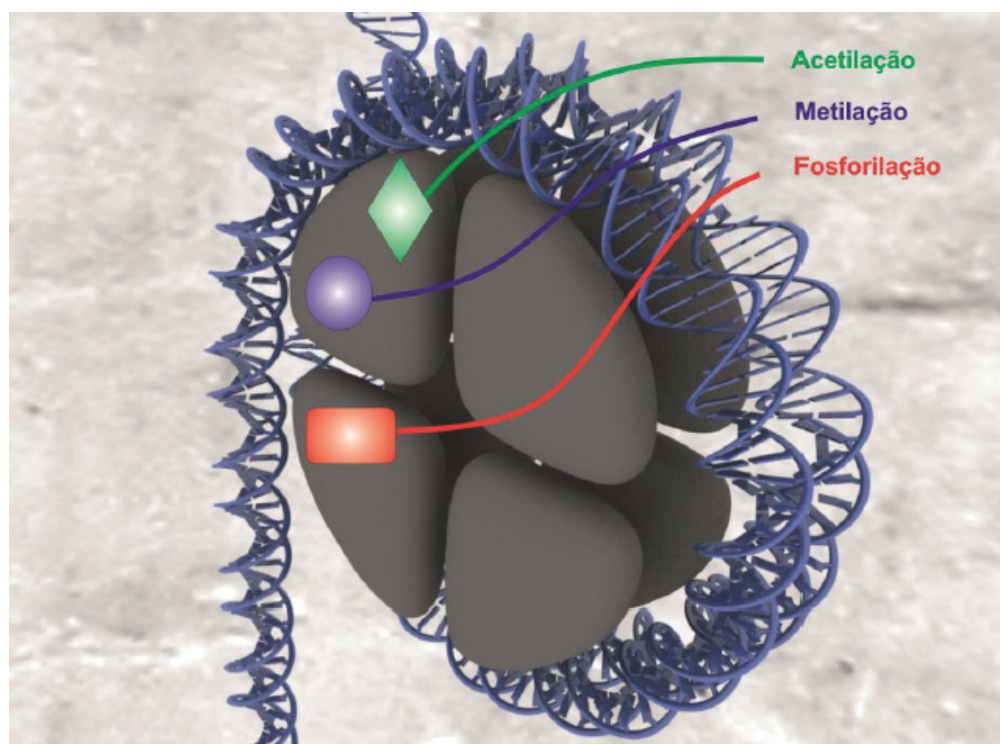


FIGURA 2: Controles epigenéticos que regulam a expressão gênica por meio de alterações nas caudas aminoterminais das proteínas histonas.

Fonte: Os autores.

1.2 Modificações nas Histonas

Neste tópico, descreveremos os principais mecanismos de modificação nas caudas das histonas. As histonas possuem dois domínios centrais no octâmero do nucleossomo: o domínio globular, que se associa com outras histonas e a molécula de DNA; e um domínio de cauda com carga positiva que interage com os grupos fosfato de carga negativa no arcabouço do DNA.

A acetilação consiste em uma regulação pós-traducional em histonas, com a introdução de um grupamento acetila (CH_3CO). A acetilação normalmente ativa a transcrição desestabilizando a estrutura da cromatina, estimulando a expressão gênica. Os grupos acetila são adicionados às histonas pelas enzimas acetiltransferases enquanto que as enzimas denominadas desacetilases retiram os grupos acetila das histonas e permitem a restauração da estrutura da cromatina, reprimindo a transcrição.

A metilação de histonas atua como um regulador epigenético, inibindo ou ativando a expressão de genes, dependendo do resíduo de aminoácido no qual o grupamento foi adicionado. Uma modificação comum é a adição de grupos metil ao aminoácido lisina 4 na cauda da histona H3, encontrada frequentemente perto do sítio de início da transcrição dos genes em eucariotos, promovendo a metilação dessa região e conseqüentemente sua inativação, impedindo a expressão gênica. No entanto, grupos metil adicionados ao aminoácido lisina 9 ou lisina 27 na histona H3 e/ou na lisina 20 na histona H4 podem reprimir a transcrição gênica por promover a compactação da cromatina.

Por fim, a adição de grupamentos fosfato também consiste em uma modificação nas histonas. De modo semelhante a acetilação, a adição de grupos fosfato carregados negativamente às caudas das histonas pode neutralizar a carga dessas proteínas fazendo com que percam a afinidade pela molécula de DNA e a cromatina se torna mais descompactada, possibilitando o acesso da maquinaria transcricional.

2 | METILAÇÃO GÊNICA

Além das modificações que podem ocorrer nas histonas, o DNA pode ser quimicamente modificado pela adição de um grupamento metil (CH_3) ao carbono 5' de uma citosina, constituindo o composto 5-metilcitosina, que predominantemente localiza-se em regiões ricas em dinucleotídeos CG ligados covalentemente, formando as chamadas ilhas CpG (citosina-fosfato-guanina). Nestas ilhas, os dinucleotídeos CpG, normalmente, não estão metilados, estando presente em muitas regiões promotoras dos genes que compõem nosso genoma.

A metilação, por si só, pode silenciar a transcrição gênica, uma vez que a presença do grupo metil no carbono 5' da citosina interfere no acesso dos fatores de transcrição às regiões que sinalizam o sítio de início da transcrição (chamado de regiões promotoras) para a RNA polimerase, exercendo um papel inibitório na

transcrição. Além desta influência direta, o DNA metilado funciona como um marcador e recruta proteínas específicas chamadas MBPs – *methyl binding proteins*, que reconhecem o DNA metilado e recrutam outras proteínas, como as desacetilases de histonas, constituindo um complexo proteico que aumentam o grau de compactação da cromatina naquela região, impedindo a transcrição. Desta maneira, genes que se encontram pouco metilados (hipometilados) podem apresentar alta taxa de transcrição; enquanto que genes muito metilados (hipermetilados) estão geralmente silenciados.

Regiões ativas da cromatina possuem DNA não metilado e têm altos níveis de histonas acetiladas, enquanto que regiões inativas da cromatina possuem DNA metilado e histonas desacetiladas (Figura 3). Assim, uma marcação epigenética é inserida no DNA, marcando-o especificamente como ativador ou silenciador gênico.

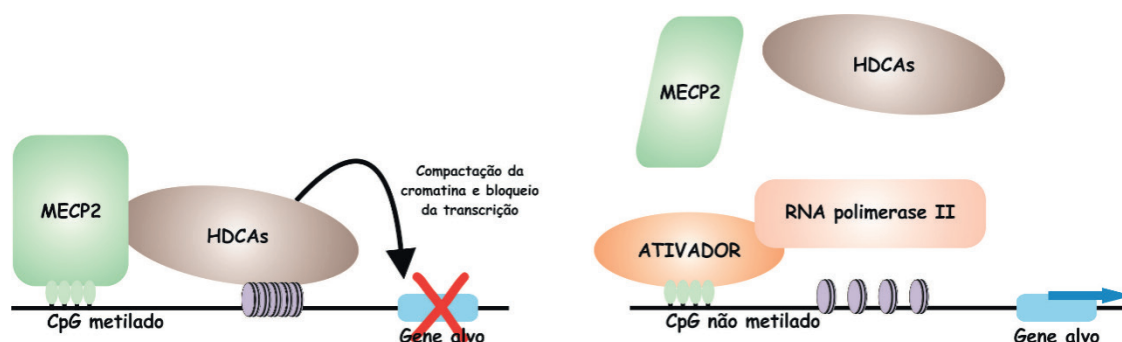


FIGURA 3: Esquema das alterações reversíveis na organização da cromatina que influenciam a expressão gênica.

Fonte: Os autores.

O sistema intracelular responsável pela metilação do dinucleotídeo C_pG conta com a participação de pelo menos três enzimas independentes, todas elas DNA-metiltransferases (DNMT1, DNMT3a e DNMT3b). A DNMT1 é responsável pela reprodução do padrão original de metilação após a replicação do DNA. Os sítios metilados no DNA parental funcionam como molde para a metilação correta do novo filamento, o que garante a manutenção do correto padrão de metilação anterior. Esta enzima também é necessária para o desenvolvimento embrionário adequado, para o *imprinting* genético e para a inativação do cromossomo X, que serão tratados posteriormente neste capítulo. Já as enzimas DNMT3a e DNMT3b são necessárias para a metilação *de novo*, sendo expressas em células embrionárias e têm a função de adicionar grupos metil em novas posições de ambos os filamentos do DNA após a demetilação global que ocorre no período pré-implantação. Funcionalmente, os principais objetivos da metilação do DNA seriam: 1) defesa e manutenção da integridade do genoma; e 2) regulação da expressão gênica.

Segundo a literatura, os padrões de metilação no DNA flutuam em resposta a mudanças na dieta do indivíduo, na herança de polimorfismos genéticos e devido à exposição a substâncias químicas. Os grupos metil são adquiridos por meio da dieta e são doados ao DNA através de algumas vias. Alterações na metilação do DNA podem

ocorrer como um resultado dos baixos níveis de folato (vitamina B₉), metionina ou selênio, que podem trazer graves consequências clínicas, como por exemplo, defeitos na formação do tubo neural, câncer e aterosclerose. Tal desbalanceamento alimentar pode levar à hipometilação de oncogenes, que contribui para uma expressão gênica inapropriada, e também instabilidades genéticas, que favorecem os rearranjos cromossômicos e o desenvolvimento de tumores.

A metilação alterada do DNA ainda é associada com o desenvolvimento de vários tipos de cânceres. A hipometilação do DNA ativa oncogenes e desencadeiam uma instabilidade cromossômica, enquanto a hipermetilação inicia o silenciamento de genes supressores de tumor. A incidência de hipermetilação, particularmente em casos de cânceres esporádicos, varia de acordo com o gene envolvido e o tipo de tumor que o evento ocorre. Estudos também demonstram o envolvimento das alterações epigenéticas com doenças do espectro do autismo e patologias referentes ao grupo de genes *H19* e *IGF2*, que por um erro no *imprinting* genômico podem acarretar em expressão gênica alterada e convergir para a síndrome de *Beckwith-Wiedemann* e Tumor de Wilms.

Em suma, a metilação do DNA é um mecanismo de proteção, manutenção da integridade e regulação gênica, executado por enzimas específicas. Quando alterado, pode levar a um desequilíbrio genético causador de distúrbios embriogênicos, desregulação da expressão gênica e doenças variadas.

2.1 Inativação do cromossomo X

A inativação do cromossomo X é o processo que permite a equalização da dosagem gênica entre os sexos masculino e feminino, através da expressão de somente um dos cromossomos X, para a maioria dos genes. Nesse sentido, com a inativação do X, a mulher passa a ser funcionalmente hemizigota, assim como os homens são, em nível celular para genes localizados no cromossomo X. Os fundamentos que regem a inativação do cromossomo X na mulher foram elucidados por Mary Lyon em 1961 que formulou a hipótese de Lyon.

Este processo de inativação ocorre em etapas precoces do desenvolvimento embrionário de várias espécies. O cromossomo X inativo pode ser tanto de origem materna quanto paterna e a escolha por qual deles será desligado nas células é aleatório. Desta forma, essa inativação aleatória faz com que toda mulher represente um mosaico com relação à expressão de genes do cromossomo X, pois terá em seu organismo 50% de células que expressam o cromossomo X paterno e 50% de células que expressam o cromossomo X materno. Alterações nesse equilíbrio são comuns em distúrbios envolvendo o cromossomo X.

A partir do momento que o cromossomo X de uma determinada linhagem parental é inativado em uma célula, todas as células-filhas dessa célula terão o mesmo cromossomo parental inativo, isto é, os padrões de inativação do cromossomo

X são herdáveis. Esse cromossomo inativo é denominado de corpúsculo de Barr ou cromatina sexual em células de mamíferos devido à conformação que adquire nas células somáticas durante a intérfase do ciclo celular.

Os mecanismos de inativação do cromossomo X podem ser divididos em: contagem, escolha, iniciação, estabelecimento e manutenção. Todos esses passos são controlados geneticamente e de maneiras distintas. O principal local de controle da inativação do cromossomo X é conhecido como XIC/Xic (centro da inativação do cromossomo X), localizado no cromossomo Xq13.2 em humanos.

O Xic possui pelo menos quatro genes que participam desse processo: *Xist*, *Brx*, *Tsix* e *Cdx4*. O mecanismo é iniciado a partir do Xic, se dispersando de modo bidirecional ao longo do cromossomo X, onde determina quantos e quais cromossomos X serão inativados. Além desse mecanismo, há também a compensação da dosagem gênica entre os cromossomos X. Esse segundo mecanismo, é mediado por um complexo proteico que inclui um transcrito de RNA não codificante chamado de *Xist* (fator específico de transcrição do cromossomo X inativo). Em estágios muito precoces do desenvolvimento embrionário, os dois cromossomos X estão ativos nas mulheres, e o *Xist* pode ser identificado em ambos.

Com o silenciamento de um dos cromossomos X, o *Xist* é transcrito somente no cromossomo X inativado. Desta maneira, enquanto o cromossomo X inativo se distingue pela expressão do RNA *Xist*, o cromossomo ativo se caracteriza por expressar um longo transcrito antissenso ao *Xist*, chamado *Tsix*. A expressão do *Tsix* é requerida para o desligamento do *Xist* e evita a inativação do cromossomo X ativo. O cromossomo X inativo inclui hipermetilação das ilhas C_pG e hipoacetilação das histonas H4. Sabe-se hoje que cerca de 1/6 dos genes do cromossomo X inativo escapam à inativação, dentre eles o gene *Xist*.

2.2 *Imprinting* parental ou genômico

Em organismos diploides, apesar da extensa homologia genética ao longo dos pares de cromossomos, existe uma assimetria funcional de genomas. Em muitos casos, como por exemplo, em determinados períodos de desenvolvimento ou em alguns tecidos, o genoma paterno não possui exatamente a mesma função do genoma materno e, portanto, não são necessárias duas cópias dos genes, mas sim, apenas uma cópia ativa.

Nesse sentido, estas regiões genômicas de organismos normais, portadores de um cromossomo de cada genitor, não possuem dois alelos ativos do mesmo gene, pelo contrário, um dos alelos está silenciado por um fenômeno molecular denominado de *imprinting* genômico ou parental.

A marca parental concedida ao gene para o *imprinting* é representada pela metilação do DNA de um ou mais dinucleotídeos CpG na proximidade do gene que será regulado por este mecanismo. O processo é regulado por regiões de controle

de *imprinting* (*RCI*) - do inglês *imprinting regulator center* - e acontece na linhagem germinativa parental. Desta forma, determinado gene que será silenciado será metilado apenas na linhagem germinativa paterna ou materna, nunca em ambas. Logo, o termo *imprinting* parental está relacionado à ocorrência de modificações epigenéticas aleatórias que resultam em conformações específicas para a cromatina do alelo “imprimado” que, embora não modifiquem a sequência de bases do genoma, regulam a expressão gênica.

Dependendo da região em questão, o padrão normal de *imprinting* é o silenciamento do alelo materno, enquanto em outras regiões, ocorre o silenciamento do alelo paterno. Durante a fecundação, os gametas apresentam-se diferentemente metilados, de modo que o embrião presente, nos estágios mais iniciais de desenvolvimento, diferenças de metilação nos dois alelos. Portanto, o espermatozoide e o óvulo apresentam padrões específicos e diferentes de metilação. Já nas fases posteriores do desenvolvimento embrionário, ocorre uma ampla demetilação do genoma desse embrião, fazendo com que células germinativas primordiais que irão originar os gametas permaneçam demetilados até a diferenciação gonadal, quando ocorrerá a metilação de novo. Com isso, um gene metilado herdado do pai pode adquirir um novo padrão de metilação quando é transmitido para uma prole de sexo oposto, ou seja, um homem que tem uma marca epigenética em suas células germinativas pode ter filhos do sexo feminino que originarão gametas com a marca epigenética feminina. Desta forma, compreendemos a importância de restabelecer os padrões de *imprinting* parental a cada nova geração.

Como um alelo é sempre silenciado, estes são especialmente sensíveis a mutações que causam a perda total da função alélica. Mutações em genes que sofrem *imprinting* parental são associados a várias doenças genéticas. O exemplo mais característico desse evento é representado pelas síndromes de Prader-Willi e Angelman.

A síndrome de Prader-Willi é ocasionada por deleções no cromossomo 15 paterno, passando o indivíduo a expressar somente o alelo materno; quando a perda envolve o cromossomo 15 materno, apenas o alelo paterno será expresso e caracteriza a síndrome de Angelman. A tabela 1 apresenta algumas características clínicas dos pacientes acometidos com as síndromes.

Síndrome de Prader-Willi	Síndrome de Angelman
Deficiência intelectual	Grave deficiência intelectual
Compulsão alimentar	Microcefalia
Obesidade	Distúrbios convulsivos
Mãos e pés pequenos	Desordens do sono e da fala
Baixa estatura	Ataxia
Atraso no desenvolvimento sexual	

TABELA 1: Principais características clínicas apresentadas pelos pacientes com as síndromes de Prader-Willi e Angelman.

Além dessas síndromes, defeitos epigenéticos são também encontrados em outras síndromes, como a síndrome de Silver-Russel, a síndrome de Beckwith-Wiedemann e a diabetes neonatal transitório.

REFERÊNCIAS

Maluf SW et al. Citogenética Humana. 2011; Porto Alegre: Artmed.

Pimentel M et al. Genética Essencial. 2013; Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Pierce BA. Genética: um enfoque conceitual. 2013; Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Louro ID et al. Genética Molecular do Câncer. 2002; São Paulo: MSG Produção Editorial.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-137-4

