

Como o comportamento alimentar dos pais pode afetar a saúde dos filhos? Um breve insight nos mecanismos relacionados à reprogramação fenotípica

Como são estabelecidas as doenças crônicas não transmissíveis?

Essa pergunta inspirou inúmeros biólogos a mergulhar em um complexo mundo de observações e análises experimentais na tentativa de elucidar mecanismos envolvidos no estabelecimento de doenças metabólicas, algumas das quais são consideradas grandes problemas para a saúde pública de países ocidentais.

Diferentes grupos de pesquisa tomaram caminhos distintos e encontraram respostas não mutuamente excludentes, mas que em conjunto auxiliam a juntar as peças desse complexo quebra-cabeça e a explicar as bases do estabelecimento de doenças como a obesidade e a síndrome metabólica em seres humanos.

Após décadas de estudos na área, o estado da arte da pesquisa em doenças metabólicas possui inclinações genéticas e ambientais, envolvendo conhecimentos referentes a polimorfismos em um ou mais genes candidatos, bem como referentes à importância do ambiente no qual cada indivíduo está inserido.

Todavia, apesar do crescente interesse sobre os efeitos do comportamento na etiologia desses distúrbios metabólicos, uma linha de pesquisa iniciada no início da década de 1990 vai mais ao fundo da história de cada indivíduo e vem provando que o estilo da vida dos pais e até mesmo dos avós também pode ser crucial para a programação de maior risco para doenças crônicas.

Os primeiros estudos nesse sentido utilizaram observações obtidas em estudos populacionais para relacionar subnutrição materna e baixo peso ao nascer à incidência de distúrbios metabólicos característicos da síndrome metabólica na vida adulta, demonstrando a importância do estado nutricional da mãe durante a gestação para a manutenção de um fenótipo saudável dos filhos em longo prazo. A hipótese inicial sugeria que a subnutrição do feto induziria a redução seletiva do desenvolvimento de alguns tecidos para a preservação de outros “essencialmente vitais”, caso do sistema nervoso central. Com isso, o desenvolvimento de alguns tecidos centrais para o metabolismo da glicose, dos ácidos graxos e do colesterol, estaria prejudicado, levando ao metabolismo inadequado dessas moléculas e ao estabelecimento de doenças como a obesidade, o diabetes e as dislipidemias.

Mais tarde, novos estudos demonstraram que alterações morfológicas (tais como a redução na massa muscular) não são essenciais para a ocorrência de defeitos no metabolismo em longo prazo. Uma recente área das ciências biomédicas conhecida como epigenética tem sido acessada na tentativa de explicar como alterações na expressão de genes induzidas no período de desenvolvimento embrionário e fetal podem tornar-se permanentes.

No presente texto, não nos deteremos em explicar os mecanismos moleculares que permeiam essas alterações, mas é de grande importância notar que a epigenética estuda as alterações no padrão de expressão gênica que são transmissíveis para a próxima geração celular. De forma simplificada, essa ciência, dentre outros aspectos, estuda as alterações no fenótipo de um tecido que tendem a ser persistentes mesmo quando o distúrbio causador é cessado.

Voltando ao assunto, ressaltamos que a gestação e os primeiros anos de vida configuram uma janela de plasticidade que determinará o fenótipo para o restante da vida de um indivíduo. O uso do termo “plasticidade” nesse contexto não se refere a possíveis mutações no DNA que induziriam doenças genéticas, mas sim a alterações permanentes no padrão de expressão de alguns genes reguladores do metabolismo induzidas por algum insulto (alterações epigenéticas).

Um exemplo simples para os profissionais ainda não habituados a essa ciência pode ser encontrado no estudo experimental publicado recentemente por Zhou e colaboradores (2015), que demonstra que a exposição a uma dieta rica em gordura saturada durante a gestação de ratas induz o maior acúmulo de gordura e a maior produção de glicose no fígado da prole durante a sua vida adulta. Tais efeitos se devem, respectivamente, à regulação permanente de maior síntese de uma enzima relacionada à síntese de lipídios nesse tecido, a ácido graxo sintase, e à maior expressão de uma segunda enzima, responsável por um dos passos irreversíveis da gliconeogênese hepática.

Os trabalhos pioneiros com modelos animais conduzidos pelo grupo de pesquisa liderado pela Professora Susan Ozanne oferecem exemplos que contribuem para a compreensão dos efeitos de dietas maternas inadequadas também sobre o estabelecimento de doenças cardiovasculares e até mesmo sobre a redução do potencial reprodutivo de camundongos. Um estudo publicado no ano passado demonstrou que a obesidade materna leva à hipertrofia cardíaca patológica da prole durante a vida adulta por conta da retomada da expressão de genes que deveriam ser expressos apenas durante o período embrionário e fetal. Em um segundo estudo publicado há menos de um mês, Aiken e colaboradores (2015) afirmam que uma dieta pobre em proteínas durante a gestação de ratas pode provocar o envelhecimento ovariano precoce até mesmo na terceira geração, reduzindo a capacidade reprodutiva nesses animais.

A essa altura, muitos dos leitores devem estar se perguntando se efeitos como esses são apenas observados quando há alteração do ambiente fetal, ou se há efeito da história pregressa sobre a reprogramação do fenótipo – o que faz sentido se levarmos em conta o último estudo citado, no qual os efeitos da obesidade durante a gestação provocam efeitos na terceira geração.

É neste ponto que a história se torna ainda mais interessante, uma vez que mais e mais estudos vêm demonstrando que o comportamento e a saúde paterna no período pré-concepcional também afetam a saúde dos filhos em longo prazo.

Apesar da associação entre o IMC do pai e o dos filhos ser usualmente atribuída a fatores genéticos ou comportamentais, estudos experimentais controlados demonstram que, em modelos animais, a obesidade paterna induzida por uma dieta rica em gordura saturada provoca maior acúmulo de gordura corporal e intolerância à glicose em sua prole, sendo importante notar que nesse tipo de estudo, os pais apresentam genótipos similares; ou seja, o fator genético não é responsável pela obesidade observada nos filhos.

A hipótese mais aceita até o momento é a de que a obesidade paterna induz alterações no padrão de expressão gênica e nas marcas epigenéticas carregadas pelos espermatozoides dos pais. Essas alterações serão carregadas após a fecundação do óvulo e durante todo o período de desenvolvimento, se refletindo nos distúrbios observados na prole desses estudos experimentais.

Finalmente, com base em todos esses estudos, salientamos que inúmeras evidências demonstram que o comportamento alimentar de uma geração pode ser refletido nas próximas e que muitos cientistas têm movido seus esforços nessa direção e tentado contribuir para a compreensão dos mecanismos envolvidos.

Aparentemente, não somos apenas um reflexo do nosso perfil genético somado ao ambiente que nos cerca. Também respondemos pelas decisões e pelo comportamento das gerações anteriores.

Com esse texto, esperamos despertar no profissional da área de Nutrição o interesse nessa temática uma vez que acreditamos que isso contribuiria para o enriquecimento de seu conhecimento e da sua prática clínica.

Lucas Carminatti Pantaleão

Nutricionista pela Universidade de São Paulo, Mestre em Nutrição Experimental pela Universidade de São Paulo, Doutor em Fisiologia Humana pela Universidade de São Paulo

Pós-Doutorando no Institute of Metabolic Science da University of Cambridge

Comissão de Comunicação da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição – SBAN.

REFERÊNCIAS

1. Aiken CE, Tarry-Adkins JL, Ozanne SE. Transgenerational Developmental Programming of Ovarian Reserve. *Sci Rep.* 2015 Nov 3;5:16175.
2. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986;1:1077-1081.
3. Barker DJ. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. *Nutrition* 1997;13:807-813.
4. Bayol SA, Simbi BH, Stickland NC. A maternal cafeteria diet during gestation and lactation promotes adiposity and impairs skeletal muscle development and metabolism in rat offspring at weaning. *J Physiol* 2005;567:951-61.
5. Blackmore HL, Niu Y, Fernandez-Twinn DS, Tarry-Adkins JL, Giussani DA, Ozanne SE. Maternal diet-induced obesity programs cardiovascular dysfunction in adult male mouse offspring independent of current body weight. *Endocrinology.* 2014 Oct;155(10):3970-80.
6. Chen M, Zhang L. Epigenetic mechanisms in developmental programming of adult disease. *Drug Disc Today* 2011;16:1007-1018.
7. Fullston T, McPherson NO, Owens JA, Kang WX, Sandeman LY, Lane M. Paternal obesity induces metabolic and sperm disturbances in male offspring that are exacerbated by their exposure to an "obesogenic" diet. *Physiol Rep.* 2015 Mar;3(3).
8. Fullston T, Ohlsson Teague EM, Palmer NO, DeBlasio MJ, Mitchell M, Corbett M, Print CG, Owens JA, Lane M. Paternal obesity initiates metabolic disturbances in two generations of mice with incomplete penetrance to the F2 generation and alters the transcriptional profile of testis and sperm microRNA content. *FASEB J.* 2013 Oct;27(10):4226-43.
9. Öst A, Lempradl A, Casas E, Weigert M, Tiko T, Deniz M, Pantano L, Boenisch U, Itskov PM, Stoeckius M, Ruf M, Rajewsky N, Reuter G, Iovino N, Ribeiro C, Alenius M, Heyne S, Vavouri T, Pospisilik JA. Paternal diet defines offspring chromatin state and intergenerational obesity. *Cell.* 2014 Dec 4;159(6):1352-64.
10. Whitaker KL1, Jarvis MJ, Beeken RJ, Boniface D, Wardle J. Comparing maternal and paternal intergenerational transmission of obesity risk in a large population-based sample. *Am J Clin Nutr.* 2010 Jun;91(6):1560-7.
11. Zhou D, Wang H, Cui H, Chen H, Pan YX. Early-life exposure to high-fat diet may predispose rats to gender-specific hepatic fat accumulation by programming Pepck expression. *J Nutr Biochem.* 2015 May;26(5):433-40.