

Parte III - Tópicos especiais em epidemiologia nutricional

31 - Janelas críticas para programação metabólica e epigênese transgeracional

Aníbal Sanchez Moura

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

MOURA, AS. Janelas críticas para programação metabólica e epigênese transgeracional. In: KAC, G., SICHIERI, R., and GIGANTE, DP., orgs. *Epidemiologia nutricional* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ/Atheneu, 2007, pp. 543-551. ISBN 978-85-7541-320-3. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Janelas Críticas para Programação Metabólica e Epigênese Transgeracional

Aníbal Sanchez Moura

Estudos recentes em epidemiologia e biologia experimental demonstram que o desenvolvimento biológico é sempre resultado da interação entre o ser biológico e o meio ambiente. Modificações no meio (nutrição, temperatura e estresse) interagem com as características biológicas (genética, idade e sexo) determinando o surgimento de fenótipos específicos. Tais fenótipos, por sua vez, representam o produto da organização de indivíduos adaptados (ou não) a situações ambientais diversas, refletindo-se, em última instância, como indivíduos saudáveis ou doentes. Esse conceito, embora de senso comum, somente nas últimas décadas obteve atenção sistemática no meio científico.

Alguns estudos epidemiológicos são seminais no desenvolvimento da teoria que aborda o poder de determinação progressiva no surgimento de doenças crônicas. Nesses trabalhos estudou-se, basicamente, a associação entre baixo peso ao nascer e desenvolvimento de patologias na idade adulta. Nesta categoria encontram-se os estudos realizados em Wales, na Inglaterra, por David Barker e Clive Osmond em 1986 em coortes de crianças nascidas no início do século XX (~ 1920) e estudadas quando adultas (~ 1980). Os autores concluem nesses trabalhos que a nutrição no início da vida associa-se a Doenças Cardiovasculares (DCV) na idade adulta. Deriva desses estudos a teoria da “origem fetal das doenças”, que marca decisivamente os estudos epidemiológicos e de biologia experimental nos últimos trinta anos (Barker, 2004).

Essa teoria tem se confirmado em uma série de outros trabalhos nos quais se demonstra a existência de um padrão de desenvolvimento dependente das condições de desenvolvimento fetal, assim como do ambiente e das condições perinatais. Para sua consolidação, tornou-se necessário estabelecer critérios para se determinar, entre outros, se tais doenças são ou não reversíveis. Alguns estudos permitiram a avaliação dessa teoria seguindo critérios e metodologias mais acuradas. Por exemplo, registros médicos em diferentes momentos no início da vida de populações permitiram observar se causas progressivas eram determinantes de doenças a longo prazo (Waterland & Garza, 1999). No clássico estudo da população holandesa adulta, que durante a Segunda Guerra Mundial passou por períodos de desnutrição, foi possível, por meio do controle de um amplo conjunto de variáveis, confirmar a relação entre a disponibilidade de nutrientes durante a gestação e a reversibilidade ou não de algumas doenças crônicas. A particular situação dessa população deveu-se ao fato de que nas proximidades do final da Segunda Guerra Mundial o governo holandês no exílio determinou que a resistência holandesa colaborasse com as tropas aliadas em diferentes ataques aos alemães. Como retaliação, os nazistas determinaram o cerco da Holanda, proibindo a entrada de comida e energia. Mais tarde foi permitida a entrada de comida; entretanto, por

motivos de estratégia de guerra, a comida deveria ser distribuída através dos rios, onde o controle nazista se dava de forma mais eficiente. A chegada da comida aos holandeses foi impossibilitada pela imprevisibilidade do clima. Naquele ano de 1944, o inverno se antecipou. Os rios congelaram, a natureza e os homens em guerra produziram um grande episódio de fome conhecido como *The 1944-1945 Dutch Famine*. A existência de um sistema de registro e a organização da população na guerra, fazendo uma distribuição de alimentos conforme as demandas necessárias para a defesa militar da Holanda, a despeito do caráter trágico desse evento, gerou uma rica fonte de dados. Pode-se, hoje, afirmar que grande parte dos estudos sobre efeitos da nutrição no início da vida no desenvolvimento de doenças crônicas, tais como doenças cardiovasculares, metabólicas e câncer, baseia-se nas evidências provenientes de estudos dessas populações anos após o inverno de 1944-1945. No caso do câncer de mama, fortes evidências demonstram que o desenvolvimento da doença deve-se à desnutrição, assim como ao processo de realimentação. Ou seja, o período e a magnitude do processo de realimentação determinariam a reorganização celular em um padrão que se desenvolveria em direção a determinadas patologias (Susser & Stein, 1994).

As informações provenientes dessas populações permitem, hoje, demonstrar com mais ênfase que a interação entre o meio ambiente e o ser biológico opera constantes alterações, gerando ou não adaptações fisiológicas. Tais adaptações refletem o equilíbrio dinâmico entre o meio interno e o meio externo. Pode-se dizer, portanto, que o desenvolvimento biológico é o desenvolvimento dessas interações e suas resultantes e originais adaptações. Ou seja, alterações decorrentes da participação desproporcional (por falta ou excesso) dos fatores constituintes dessa delicada dinâmica geram desvios do desenvolvimento normal, fazendo surgir novos padrões de equilíbrio metabólico e, por incapacidade de fazer emergir e manter tais padrões, a doença surge. Diversos estudos epidemiológicos e experimentais mostram que, nas interações com o ambiente, o organismo pode responder agudamente, ou seja, identificando a interação, reagindo e se reconstituindo, ou também, cronicamente, adaptando-se mediante modificações fisiológicas permanentes.

O Conceito de Impressão Metabólica: janela de exposição (*critical window*)

As modificações geradas nos indivíduos na idade adulta e decorrentes de ação ambiental (p. ex., disponibilidade de nutrientes) podem ser de duas ordens: 1) mantidas como resposta à manutenção do estímulo (negativo ou positivo) externo (ex: condições sociais) ou por modificações estruturais do meio interno (p. ex., acidentes); 2) permanentes após a retirada do agente indutor do processo adaptativo. Assim, alguns processos adaptativos gerados em resposta a insulto externo, como a desnutrição, são mantidos mesmo quando a nutrição normal é restituída. Nessa perspectiva, diversos autores têm mostrado que o diabetes e as DCV podem ter etiopatogenias constituídas pelo desequilíbrio na interação entre o indivíduo e variáveis ambientais (p. ex., nutrição) em determinado período da vida. Assim, para a compreensão do desenvolvimento das doenças tem-se utilizado como conceito a idéia de janela de exposição (momento de maior risco), ou seja, o momento no qual ocorre a impressão ou estampagem e, com o seu desdobramento, a programação metabólica.

Em relação à janela de exposição, são características de sua potencialidade na determinação de doenças na idade adulta o período da vida em que ocorre e a sua intensidade. Por exemplo, em relação a determinadas doenças a ocorrência de desnutrição na gestação determina efeitos prospectivos muito mais amplos que a desnutrição na idade adulta. Entretanto, tal afirmativa não restringe a idéia de janela de exposição ao período gestacional, já que é possível determinar períodos de intensa vulnerabilidade em outras idades – por exemplo, na adolescência. Outros determinantes podem conferir maior ou menor capacidade de programação biológica. Por exemplo, características dos indivíduos podem ampliar ou reduzir a ação do meio durante a janela de

exposição. É, entretanto característica temporalmente marcada dos organismos a sua capacidade de adaptação metabólica. Em condições fora da normalidade, pode ocorrer a produção ou inibição de proteínas responsáveis pela regulação de hormônios. Condições nutricionais diferenciadas podem induzir mecanismos voltados para a inibição da expressão de determinados genes. Adicionalmente, a interação entre os fatores ambientais e o ser biológico depende de perfil genômico. Por exemplo, são conhecidas as diferenças de resposta metabólica entre caucasianos, negros e outras etnias submetidas às mesmas condições ambientais em relação ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis. Ou seja, os fatores ambientais interagem com as características dos indivíduos, o que dimensiona, de certa forma, a relação entre momento e intensidade na configuração do efeito tardio.

Janelas de Exposição e Sistemas Controladores

O ambiente penetra nos indivíduos, basicamente, por intermédio de estímulos sobre o sistema nervoso, determinando, por exemplo, por meio de nutrientes ou ausência de nutrientes, particulares respostas. Ao sistema nervoso associa-se o sistema endócrino e, por conseguinte, as relações entre os dois sistemas dão seguimento às instruções ambientais no interior do organismo. A combinação de meio ambiente (nutrientes disponíveis), recepção do sistema nervoso e modulação do sistema endócrino gerará diferentes efeitos, dependendo da fase de desenvolvimento. Em períodos específicos do desenvolvimento – por exemplo, no período fetal e durante a lactação –, são estabelecidos os mecanismos de controle do sistema nervoso e hormonal que desenvolvem as suas configurações e inter-relações. A integração entre os dois sistemas é tema de uma série de estudos em animais e em humanos que demonstram a importância de modificações neuro-hormonais no início da vida no surgimento de diferentes patologias na idade adulta. Demonstra-se que a modulação da ingestão de nutrientes, armazenamento e utilização de fontes energéticas na idade adulta depende de configurações nervosas e hormonais desenvolvidas no hipotálamo no início da vida. No período fetal, ou mesmo no início da lactação, caso tal circuitaria neuro-hormonal seja obrigada à adaptação a situações de desnutrição, seu desenvolvimento morfológico e fisiológico modifica-se, podendo ficar permanentemente alterado, mesmo quando a alimentação retorne à normalidade. No caso específico da desnutrição na gestação e/ou lactação, as adaptações do organismo geradas como respostas a condições de carência nutricional induzem, entre outros ajustes, o aumento da sua capacidade de utilização dos nutrientes. O resultado de tais adaptações pode ser observado quando estudamos hormônios, tais como a insulina, para os quais o organismo aumenta a sua sensibilidade no momento em que ocorre inibição de sua secreção. Entretanto, ao serem restabelecidas as condições normais de alimentação, a circuitaria hipotalâmica e seu controle sobre as vias neuro-hormonais se mantêm em descompasso com a utilização adaptada de nutrientes e seu provimento normal (Moura et al., 2002).

Por meio do estudo em humanos e diferentes modelos experimentais, busca-se explicar as situações observadas em humanos nas quais modificações nutricionais em janelas de exposição determinam padrões diferentes de fome e saciedade. Distúrbios alimentares encontrados em adultos, tais como os expressos em obesos, têm sido associados com anormalidades nutricionais ocorridas durante determinadas janelas de exposição na infância e na adolescência. A descoberta de uma série de hormônios dependentes de certos aportes nutricionais que ocorrem em fases específicas do desenvolvimento e que agem em área específica do cérebro, tais como a colecistocinina, grelina, Neuropeptídeo Y (NPY), adiponectina e insulina, permite estudos em bases científicas mais rigorosas (Bouret & Simerly, 2006). Especial interesse tem despertado a descoberta da leptina (Zhang et al., 1994). Este hormônio, produzido por adipócitos, exerce ação sobre a modulação do processo de fome-saciedade no hipotálamo, assim como controlador da partição energética periférica. Interessante observar também que a síntese desses hormônios depende da ação de nutrientes em seus respectivos genes, e principalmente que tal ação modulatória nutricional ocorre em momentos particulares do desenvolvimento. Por exemplo, a descoberta de neurotransmissores, tais como NPY, *Agouti-Related Peptide* (AGRP), *Proopiomelanocortin*

(POMC) e *Cocaine inducible element* (CART), reveste-se de importância porque constituem, conjuntamente com a leptina, hormônios que organizam os circuitos neuronais hipotalâmicos, determinantes da modulação fina do processo de fome-saciedade (Berthoud, 2002). Sabemos, hoje, que a leptina e a insulina, cuja secreção e ação no início da vida são determinadas pelo aporte nutricional, têm vital importância no desenvolvimento morfológico dessa circuitaria. Ou seja, a leptina age diretamente não só no metabolismo, mas também na configuração da circuitaria neural responsável pelo controle da fome-saciedade.

A presença ou ausência de nutrientes em janelas críticas do desenvolvimento, por meio de estímulo ou inibição da secreção de hormônios, altera a funcionalidade dos órgãos. Tais órgãos alterados, por sua vez, dependem de padrões de ação hormonal específicos para utilização desses mesmos nutrientes. Fecha-se, assim, um ciclo inaugurado pelo processo de estampagem ou *imprinting*, induzido por alteração nutricional e mantido pelas demandas de suas alterações progressas em um processo denominado programação metabólica.

Janela de Exposição e Programação de Doenças

Trabalhos pioneiros demonstraram associação entre variações nutricionais em períodos específicos do início da vida (janelas de exposição), como causa de efeitos prospectivos no metabolismo energético nos indivíduos quando adultos. Demonstrou-se, basicamente, que a resistência à insulina, assim como a sua secreção, encontram-se alteradas nos adultos desnutridos na gestação. Tal associação reveste-se de importância porque o efeito da insulina, associada a outros hormônios, entre os quais a leptina, no crescimento e metabolismo celular é decisivo. Sabe-se, por exemplo, que integrando-se os dois hormônios, a insulina estimula a adipogênese (Barr et al., 1997), modificando a disponibilização e ação da leptina. Por sua vez, os receptores da leptina presentes nas células betapancreáticas inibem secreção de insulina (Emilsson et al., 1997), determinando a existência de um eixo adipoinsular, no qual a secreção de insulina estimula a adipogênese, com concomitante aumento da produção de leptina. Também, por meio de mecanismo de retroalimentação, a leptina produzida reduziria a secreção de insulina, reduzindo, por sua vez, a adipogênese.

Estudos epidemiológicos realizados em países como Inglaterra, Estados Unidos e Suécia mostram que o Baixo Peso ao Nascer (BPN) associa-se a modificações na homeostase glicêmica dos indivíduos quando adultos. Sabe-se também que a redução de nutrientes na fase fetal programa prospectivamente alterações na secreção e ação da insulina. Basicamente, em estudos em humanos e experimentais em animais, o BPN como resultado da redução da disponibilidade de nutrientes ao feto determina adaptação metabólica. Dessa forma, por exemplo, a baixa estatura na idade adulta pode ser considerada um indicador epidemiológico de nutrição progressa, assim como resultado de adaptação metabólica construída como resposta à carência nutricional na infância.

O crescimento da criança depende da interação entre o ambiente fetal e a plasticidade metabólica do feto. Ou seja, durante o desenvolvimento fetal as determinações genéticas indutoras do crescimento dependem, para sua expressão, por exemplo, do aporte e disponibilidade, assim como da capacidade de utilizar nutrientes. A determinação materna desse processo pode ser considerada preponderante nesta fase (ou janela) do desenvolvimento. Por exemplo, o implante de óvulo proveniente de mães altas em mães de baixa estatura, em condições ambientais similares, fez com que os fetos se desenvolvessem em crianças de baixa estatura. Pode-se, assim, dizer que as determinações genéticas do crescimento podem ser relativizadas pelos fatores ambientais conferidos ao feto pela mãe. Ou seja, o ambiente gerado pela relação mãe-feto-nutriente constitui-se em forte determinante da plasticidade do feto e, portanto, de sua adaptabilidade (Jones, 2005).

É evidente que a plasticidade conferida pelo ambiente fetal pode ser também entendida como uma forma de priorização de respostas metabólicas. Ou seja, os nutrientes fluem para sistemas essenciais à manutenção da vida em prejuízo de outros não tão essenciais. Dessa forma, o organismo se adapta, aperfeiçoa determinados sistemas e sobrevive. Entretanto, tal processo gera um custo. Por exemplo, o organismo reduz o número de

células. Tal redução, importante como resposta adaptativa no período fetal, induz deficiências fundamentais na idade adulta (Moura et al., 2002).

Também clássicos são os estudos que associam variações nutricionais durante a janela de exposição e alteração do desenvolvimento do coração e do sistema circulatório. Em biologia experimental, na tentativa da criação de modelos experimentais que contemplem tal interação, diferentes animais geneticamente modificados foram desenvolvidos.

A origem dessas doenças parece ter também uma explicação na alteração neuro-hormonal desencadeada durante a janela de exposição, quando ocorre variação de provimento nutricional. Além do que foi anteriormente assinalado, sabemos que o efeito prospectivo da desnutrição na gestação leva à obesidade, que, por sua vez, reduz a secreção de insulina, alterando a adipogênese. Tal obesidade adquirida determina um processo de dessensibilização do receptor de leptina hipotalâmico, constituindo-se em importante fator causal da hiperfagia, que, por sua vez, determinaria a redução da sensibilidade à insulina, induzindo aumento na secreção da insulina. Esse raciocínio oferece uma interessante ligação para a observada associação entre obesidade, diabetes e DCV.

A determinação de alterações dos sistemas hormonais, tais como o sistema insulina-leptina induzido por variações nutricionais durante a janela de exposição, se reflete nas DCV. Demonstra-se, por exemplo, que concentrações elevadas de leptina se associam ao aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial e também ao aumento da espessura do miocárdio, independentemente da composição corpórea e dos níveis de pressão sanguínea. Em modelo experimental, comparando-se animais controle obesos e hipertensos espontâneos, também se verifica que a leptina induz inibição da contração de cardiomiócitos nos animais controle e é incapaz de agir nos miócitos dos ratos obesos e hipertensos (Casto, Vanness & Overton, 1998; Shek, Brands & Hall, 1998; Paolisso et al., 1999). Ou seja, na obesidade, a ação da leptina nos cardiomiócitos pode ser inibida. Sugere-se que tal processo ocorra nos cardiomiócitos através de modificações na cascata de sinalização do hormônio, especificamente por alteração de proteínas da cascata de sinalização da insulina, relacionadas ao metabolismo energético e crescimento celular, como as da via *Janus Tyrosine Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription* (JAK/Stat) e *Mitogen-Activated Protein kinase* (MAP kinase). Ou seja, provavelmente alterações no diálogo molecular induzido por desnutrição no início da vida entre a leptina e a insulina durante o processo de sinalização hormonal em seus estágios pós-receptores participam na etiopatogenia da hipertrofia ventricular cardíaca em obesos (Pereira et al., 2006).

O aumento da resistência à insulina desenvolvido a partir de alteração nutricional no início pode induzir uma maior demanda na secreção de insulina. Tal processo se dá inicialmente e se constitui em forma adaptativa voltada para a proteção contra o surgimento do diabetes tipo 2. Entretanto, outros fatores se associam à hiperinsulinemia, como hipertensão, dislipidemia com aumento de triglicérides e redução de lipoproteínas de baixa densidade (HDL-C).

Recentes evidências têm demonstrado relação entre a desnutrição no início da vida e o desenvolvimento de câncer na idade adulta. Por exemplo, mulheres que foram submetidas à desnutrição no início da gestação durante a fome holandesa de 44-45 apresentaram risco de câncer de mama cinco vezes maior quando comparadas com mulheres não expostas à fome no período perinatal. Acrescenta-se ainda que o surgimento do câncer de mama nessas mulheres não está associado aos fatores de risco comuns desta doença. A despeito da exigüidade de estudos que especificamente abordem os mecanismos indutores desse processo, algumas hipóteses têm sido levantadas, como, por exemplo, a de que a retomada de uma alimentação normal e crescimento físico nessa população levaria a uma rápida proliferação celular, acarretando a produção maior e desequilibrada de fatores de crescimento, que prospectivamente poderia determinar o surgimento do câncer. Mais ainda, sugere-se que, determinada por condições nutricionais, ocorreria redução do processo proliferativo, por exemplo, de células-tronco, conservando-se, entretanto, a potência proliferativa. Assim, por ocasião do processo de alimentação normal, as células retomariam a sua capacidade proliferativa em um ambiente estranho ao seu próprio desenvolvimento. As observações sobre a

associação entre peso ao nascer, velocidade de crescimento na infância e surgimento de câncer de mama na idade adulta poderiam ser explicadas não apenas pelo processo carencial, mas também por um sistema que integre a carência e a normalização nutricional. Ou seja, nessas populações desnutridas no início do processo gestacional e depois nutridas de forma normal, o *catch-up* determinaria as condições para o estabelecimento do câncer (Elias et al., 2005). Alguns autores sugerem que mecanismos celulares responsáveis pela ativação do sistema de coagulação extrínseco acompanham a normalização nutricional e a cascata fibrinolítica. Tais processos, por sua vez, estando também associados ao crescimento, invasão e metástase, facilitariam o desenvolvimento de câncer. Por exemplo, as altas concentrações de fibrinogênio, um potente marcador de câncer presente nas mulheres holandesas, sugerem que o processo de programação metabólico voltado para a recuperação do crescimento gera também agentes aterogênicos (Roseboom et al., 2000a, 2000b).

As Janelas de Exposição e Epigênese Transgeracional Nutricional

Hoje, pode-se dizer que o poder de programação metabólica induzido por alterações nutricionais em determinadas fases da vida encontra-se bem caracterizado. Entretanto, novas questões têm sido apresentadas aos estudiosos deste campo. No caso da origem fetal da programação metabólica, seriam as programações desenvolvidas decorrentes de específicos nutrientes ou da interação destes com a fisiologia materna? Acrescenta-se ainda a discussão sobre a possibilidade de um provável processo de transmissão transgeracional da totalidade ou parte da variabilidade metabólica obtida.

Nos estudos epidemiológicos, a interação entre a saúde da mãe e o aporte nutricional durante a gestação se mostra relevante. Os dados atuais revelam que uma parcela importante das mulheres gestantes é portadora de sobrepeso, o que dificulta a interpretação de uma 'origem fetal' de doenças. É preciso separar a programação metabólica adquirida pelos filhos daquela que decorre da associação entre nutrientes específicos ou de outras determinações da obesidade dessas mães. Novas indagações científicas sobre o conceito de 'janela de exposição' têm determinado redefinições que permitam a absorção de novos e complexos conjuntos de variáveis.

Atendendo às demandas teóricas aqui apresentadas, recentemente, com a ampliação de instrumental teórico e técnico em biologia, tais como o desvendamento tanto do genoma quanto de sua fisiologia, têm sido abertas novas possibilidades da análise da determinação prospectiva de certas doenças. Neste contexto, avanços têm sido obtidos com disciplinas que privilegiam como centro de investigação a progressão de um fenótipo sadio a um fenótipo característico de uma doença crônica, como resultante de modificações na expressão gênica. Mais especificamente, como resultante da atividade de proteínas, enzimas e outras substâncias químicas. Parte-se do princípio de que a informação genômica pode ser modulada diferentemente por variações quantitativas e qualitativas de nutrientes. Assim, uma expressiva produção científica demonstra que diferentes moléculas químicas dos alimentos agiriam de forma particular no gene. Por exemplo, no milho, um alimento mundialmente utilizado, tem-se demonstrado que diferentes ácidos graxos livres, triglicerídeos, tocoferol, esteróis e outras substâncias exercem ação individualizada no interior da célula e, em particular, na fisiologia gênica. Também no leite humano tem-se demonstrado que substâncias químicas nele presentes alteram e modulam a expressão gênica (Kaput & Rodriguez, 2004).

Durante os períodos de alta sensibilidade às influências ambientais, as alterações metabólicas prospectivamente induzem programações metabólicas, e os fatores indutores de impressão provavelmente são constituídos por eventos combinados de relação imediata com o meio, assim como com fatores provenientes de mães anteriormente modificadas. Tais modificações, por sua vez, podem gerar alterações gênicas que podem ou não ser transferidas aos filhos, ou seja, de forma transgeracional (Anway et al., 2005; Newbold et al., 1998, 2000). Por exemplo, sabemos que a expressão de um gene pode ser afetada direta ou indiretamente. Ou seja, os nutrientes podem agir ligando-se aos fatores de transcrição e determinar qualitativamente a fisiologia gênica. Também, o provimento desbalanceado de nutrientes pode alterar as concentrações de substratos necessários para

a ativação de vias metabólicas de sustentação da maquinaria gênica. No caso de modificação do balanço energético intracelular por meio de alteração da presença de ácidos graxos livres, encontram-se modificadas as vias de β -oxidação, que alteram a homeostase celular do *Nicotinamide Adenine Dinucleotide* (NAD). Sabe-se que, em tal processo, a reoxidação do NAD determinará modificação na atividade de transporte mitocondrial de elétrons, que se constitui em um co-fator das proteínas responsáveis pela remodelação da cromatina. Ou seja, partindo-se de alterações na disponibilidade de ácidos graxos, obtém-se modificação na expressão gênica. Mais ainda, a remodelação da cromatina determina efeitos crônicos na expressão e regulação gênica por meio da acetilação de histonas, ou mesmo da metilação do DNA. A capacidade de transmissão de modulação da informação gênica de uma geração a outra determinaria a manutenção ou não de uma programação específica.

O conceito de epigênese foi inicialmente definido como “o desenvolvimento do processo de transformação de um genótipo num fenótipo”, e mais recentemente como “herança de informação baseada na expressão gênica e não na seqüência de genes (genética)”. Alguns autores têm também chamado “código epigenético” ao fenômeno determinante da escolha seletiva de alguns poucos genes para determinada expressão. Por exemplo, todo tecido contém os mesmos trinta mil genes, mas apenas alguns são selecionados para gerar o fenótipo específico. Adicionalmente, esse código epigenético é constituído de subcódigos, como, por exemplo, o código de metilação do DNA, o código de metilação/acetilação/fosforilação das histonas e o código da coregulação. Esses códigos interagem, definindo meticulosamente a remodelação da cromatina. Ou seja, permitem que ocorram ativação e regulação de fatores de transcrição que, por sua vez, realizam o reconhecimento, ativação ou silenciamento transitório ou permanente de determinados genes. O processo mantido ou alterado de remodelação da cromatina pode ser transitória ou permanentemente propagado por mitose ou meiose, tendo, portanto, a capacidade de determinar a estabilização de transmissão de novos estados regulatórios para a célula e, por conseguinte, para o organismo (Jablonga & Lamb, 2002). Tal mecanismo reforça a possibilidade de que a ação de nutrientes em períodos críticos (janelas de exposição) modifique, por meio da integração diferenciada de diferentes genes com mecanismos epigenéticos, a cromatina e respectivos fatores de transcrição. Nutrientes determinariam a desorganização do processo epigenético, podendo gerar prospectivamente o surgimento de doenças como o câncer e o diabetes, e explicariam também o caráter transgeracional hoje observados nestas doenças (Crews & McLachlan, 2006).

A potência do processo é dependente do momento do desenvolvimento. Por exemplo, a leptina, que tem, entre outras funções, a de regular o processo de fome e saciedade, como já descrito aqui, tem esta ação estabelecida em um breve período pós-natal. A interação entre nutrientes específicos e a leptina na determinação do comportamento alimentar depende do momento do desenvolvimento em que se dá a remodelação da cromatina. O período determinante da ação prospectiva da leptina não coincide com o da ação de outros hormônios, tais como o *Insulin Growth Factor* (IGF) ou receptores de glicocorticóides e seus respectivos promotores, o que explica a complexidade desse fenômeno.

Considerações Finais

As idéias de janela de exposição, impressão e programação metabólica, epigênese, assim como de epigênese transgeracional, permitem, hoje, que a relação entre o meio ambiente e o ser biológico seja vista de forma renovada. A despeito do progresso multidisciplinar que tem permitido o avanço dessas idéias, ainda persistem intrincados problemas teóricos e experimentais. Por exemplo, a caracterização temporal das janelas de exposição a grande variação no tempo para o surgimento e amadurecimento dos sistemas. Alguns sistemas apresentam alta vulnerabilidade durante a gestação, outros durante a lactação, na adolescência, ou mesmo em adultos. A irreversibilidade da programação e a transferência epigenética transgeracional continuam a desafiar os cientistas

como idéias que ainda procuram métodos mais vigorosos para sua averiguação. Entretanto, a conexão entre a epidemiologia e a biologia e o seu recíproco enriquecimento seguramente permitem caminhar em direção a políticas de saúde pública cada vez mais efetivas.

Referências

- ANWAY, M. D. et al. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science*, 308(5.727): 1.466-1.469, 2005.
- BARKER, D. J. P. The developmental origins of well-being. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: biological sciences*, 359(1.449): 1.359-1.366, 2004.
- BARR, V. A. et al. Insulin stimulates both leptin secretion and production by rat white adipose tissue. *Endocrinology*, 138(10): 4.463-4.472, 1997.
- BERTHOUD, H. R. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neuroscience and Biobehavior Reviews*, 26(4): 393-428, 2002.
- BOURET, S. G. & SIMERLY, R. B. Developmental programming of hypothalamic feeding circuits. *Clinical Genetic*, 70(4): 295-301, 2006.
- CASTO, R. M.; VANNESS, J. M. & OVERTON, J. M. Effects of central leptin administration on blood pressure in normotensive rats. *Neuroscience Letters*, 246(1): 29-32, 1998.
- CREWS, D. & MCLACHLAN, J. A. Epigenetics, evolution, endocrine disruption, health, and disease. *Endocrinology*, 147, suppl. 6: S4-S10, 2006.
- ELIAS, S. G. et al. The 1944-1945 Dutch Famine and subsequent overall cancer incidence. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 14(8): 1.981-1.985, 2005.
- EMILSSON, V. et al. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes*, 46(2): 313-316, 1997.
- JABLONGA, E. & LAMB, M. J. The changing concept of epigenetics. *Annals New York Academy Sciences*, 981: 82-96, 2002.
- JONES, J. H. Fetal programming: adaptive life-history tactics or making the best of a bad start. *American Journal of Human Biology*, 17(1): 22-33, 2005.
- KAPUT, J. & RODRIGUEZ, R. L. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiological Genomics*, 16(2): 166-177, 2004.
- MOURA, A. S. et al. Malnutrition during lactation as a metabolic imprinting factor inducing the feeding pattern of offspring rats when adults: the role of insulin and leptin. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 35(5): 617-622, 2002.
- NEWBOLD, R. R. et al. Increased tumors but uncompromised fertility in the female descendants of mice exposed developmentally to diethylstilbestrol. *Carcinogenesis*, 19(9): 1.655-1.663, 1998.
- NEWBOLD, R. R. et al. Proliferative lesions and reproductive tract tumors in male descendants of mice exposed developmentally to diethylstilbestrol. *Carcinogenesis*, 21(7): 1.355-1.363, 2000.
- PAOLISSO, G. et al. Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulin-

- resistant men. *Hypertension*, 34(5): 1.047-1.052, 1999.
- PEREIRA, R. O. et al. Overfeeding during lactation modifies insulin and leptin signaling cascade in rats' hearts. *Regulatory Peptides*, 136(1-3): 117-121, 2006.
- ROSEBOOM, T. J. et al. Plasma lipid profile in adults after prenatal exposure to Dutch famine. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72(5): 1.101-1.106, 2000a.
- ROSEBOOM, T. J. et al. Plasma fibrinogen and factor VII concentration in adults after prenatal exposure to famine. *British Journal of Haematology*, 111(1): 112-117, 2000b.
- SHEK, E. W.; BRANDS, M. W. & HALL, J. E. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension*, 31(1 Pt 2): 409-414, 1998.
- SUSSER, M. & STEIN, Z. Timing in prenatal nutrition: a reprise of Dutch Famine Study. *Nutrition Reviews*, 52(3): 84-94, 1994.
- WATERLAND, R. A. & GARZA, C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *American Journal Clinical Nutrition*, 69(2): 179-197, 1999.
- ZHANG, Y. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6.505): 425-432, 1994.