

A epigenética e a transmissão psíquica¹

Rogério Panizzutti*

Lamarck criou a Teoria das Características Adquiridas, onde afirma que o ambiente muda a nossa fisiologia para que possamos adaptar-nos a esse ambiente, e isso é algo que poderia ser transmitido aos descendentes (*Philosophie Zoologique*, 1809). Ele dizia que o bico do pato tinha que ser mais comprido porque ele tinha que alcançar o alimento, e assim o bico foi ficando cada vez mais comprido.

Esta teoria de Lamarck vem sendo apresentada nas escolas como algo que não se comprovou, porque logo depois veio Darwin – que andou até aqui pelo Brasil – o qual criou a Teoria da Seleção Natural, algo que realmente revolucionou, e sacudiu, a sociedade humana. Darwin afirmava que “os efeitos hereditários de uso e desuso podem ser importantes na evolução” (*On the Origin of Species*, 1859). Entretanto, a partir da ideia de que modificações que surgem espontaneamente na genética dos seres vivos, incluindo nós humanos, poderiam ter efeito positivo na capacidade de adaptação ao ambiente, ficou claro que isso permitiria a seleção natural dessas modificações.

Na década de 1950, a partir do modelo que Watson e Crick ofereceram à comunidade científica mundial para explicar a estrutura do DNA, começamos a olhar de forma mais direta para o nosso material genético. Hoje sabemos que o DNA tem uma estrutura complexa, se agrupando em cromossomos e tendo sua expressão regulada, inclusive em resposta aos estímulos externos, para permitir a grande diversidade de funções e tipos celulares de organismos complexos como os humanos.

¹ Transcrição da palestra proferida no dia 29 de junho de 2018 no Círculo Psicanalítico do Rio de Janeiro (CPRJ).

* Médico psiquiatra e neurocientista. Professor associado do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Primeiro entendemos como a maquinaria genética funciona: o código da vida está no DNA, que reúne toda a nossa informação genética, que é transcrito em RNA, que é traduzido em proteínas, responsáveis pelas mais diversas funções no nosso organismo. Portanto parecia bastante convincente que a partir desse material genético nós conseguíssemos passar para os nossos descendentes as nossas características genéticas. Este conhecimento contribuiu para a divisão observada de forma frequente na psiquiatria entre as pessoas que trabalham com a “psiquiatria biológica” e as outras que trabalham com a “psiquiatria psicodinâmica”. Essa dicotomia vem da ideia de que os nossos traços inatos – nossa genética – estariam de um lado, e nossas experiências individuais estariam de um lado oposto, sem interações com a genética.

Como médico psiquiatra e neurocientista ouço com frequência a pergunta: esse problema é de origem genética? Ou de origem psíquica? E a resposta é sempre no meio do caminho: observamos claramente que parentes próximos de pessoas com um transtorno mental têm maior risco de também terem um transtorno mental; porém, mesmo em gêmeos univitelinos (que compartilham o mesmo DNA, isto é, o mesmo material genético) os índices de concordância são em torno de 50%. Isto é, entre dois indivíduos com a mesma genética, se, por exemplo, um deles desenvolve esquizofrenia, o risco de o outro também desenvolver é em torno de 50%. Esta proporção é muito superior à possibilidade de a população em geral desenvolver esquizofrenia – que é em torno de 1% – porém bastante distante dos 100% que ratificariam uma causa somente genética. Sabemos também que a grande maioria dos transtornos mentais não tem um gene ou conjunto de genes que cause especificamente aquele transtorno; então, apesar de sabermos que está envolvida, a genética não é determinante em relação ao desenvolvimento dos transtornos mentais.

Uma questão que sempre intrigou os biólogos é que se todas as células do nosso organismo têm o mesmo DNA, como podem ser tão diferentes? Sabemos que uma célula do tecido ósseo é extremamente diferente das células do nosso sangue, das nossas cartilagens ou do sistema nervoso. Então as particularidades celulares são fascinantes quando estudamos histologia – e como são tão diferentes, se elas têm o mesmo material genético? Ao olharmos para a imagem do DNA, observamos que o DNA não é uma molécula organizada de forma retilínea, mas sim uma fita de dupla hélice que vai se contorcendo mais ou menos, levando alguns locais a se apresentarem como adensamentos do DNA. É importante que já se observava desde o início que esse grau de adensamento do DNA variava de acordo com o ciclo celular; dependendo do mo-

mento em que a célula está, o DNA pode estar mais aberto ou mais fechado. Sabemos que modificações no DNA controlam o seu fechamento e abertura e, conseqüentemente, a expressão gênica. Porém, uma questão crucial é saber se esses processos de controle gênico podem ou não ser modificados pelas experiências, o que possibilitaria um tipo de transmissão psíquica.

O DNA é encontrado nas células compactado formando a cromatina, em associação com as proteínas histonas. Alterações na cromatina afetam o grau de compactação do DNA, definindo se uma determinada região do DNA será expressa ou não. Histonas são proteínas que funcionam como agrupadores de DNA, como se fosse um carretel, e a regulação de sua atividade tem sido um foco da epigenética. A regulação das histonas controla se o DNA fica mais fechado e menos acessível, ou mais aberto e mais acessível, com os genes sendo transcritos. Por outro lado, metilações no DNA contribuem para mantê-lo enovelado, impedindo a transcrição gênica. Então, a mesma fita de DNA, dependendo de suas interações com as histonas e das metilações, pode estar numa situação em que o gene está ativo ou numa outra em que o gene está inativo. Portanto, definimos epigenética como qualquer atividade de regulação gênica que não envolve mudanças na sequência de DNA. Isso é muito importante, porque o DNA é o mesmo e a questão é: em qual estado esse DNA estará, porque isto que vai influenciar se esse DNA será transcrito em proteína ou não.

Existe ainda uma outra pergunta de resposta controversa relacionada ao fenômeno da epigenética: se essas “marcações” no DNA podem passar para as gerações subsequentes, isto é, se se tornam hereditárias. Iremos apresentar e discutir algumas evidências de estudos feitos em modelos animais que tentam comprovar essa possibilidade.

A epigenética é muito estudada em sua relação com o câncer e existem várias abordagens que a utilizam como ferramenta para o tratamento do câncer; mas nosso interesse aqui é no cérebro, então vamos falar do envolvimento desses fenômenos epigenéticos quando estão associados a experiências de vida.

OS PRINCIPAIS MECANISMOS DE MODIFICAÇÃO EPIGENÉTICA

Os mecanismos de modificação epigenética participam do silenciamento e da ativação dos genes por diferentes mecanismos bioquímicos de regulação gênica, como acetilação, metilação e fosforilação. A acetilação das proteínas que servem de rolo ao DNA, as histonas, é um mecanismo bem conhecido de regulação gê-

nica. Quando estão acetiladas, as histonas favorecem a transcrição do DNA para formar as proteínas, e quando estão desacetiladas ocorre uma repressão dessa transcrição. Importante ressaltar que a acetilação é um processo dinâmico, pois existem enzimas que acetilam e outras que desacetilam as histonas.

A metilação do DNA favorece o agrupamento do DNA, tornando os genes inacessíveis para transcrição. Então, a metilação do DNA tem como função a repressão da expressão de determinado gene, acontecendo em regiões específicas do DNA. Sabemos que há enzimas, proteínas, a DNMT é a que mantém a metilação, e há outras que criam novas metilações; são as moléculas que ficam acopladas ao DNA. Alterações no grau de metilação do gene do receptor de glucocorticóide (associado à resposta ao estresse) foram identificadas no cérebro de pessoas 30 anos após terem sofrido abuso quando eram crianças.

Uma questão importante da metilação é que ela é apagada no início da formação dos nossos gametas, e essa é a questão da transmissão genética. Em formação epigenética, a grande questão é que, se pensarmos em herança, isso de certa forma deve estar marcado nos seus gametas, seja nos espermatozoides, seja nos óvulos, porque essa seria a única forma de transmissão de uma informação genética de um ser para o outro. O que se observa em relação à metilação do DNA é que durante o ciclo de formação de gametas, quando o DNA tem que se duplicar para gerar duas células, dois gametas, essa metilação é perdida no momento da divisão do DNA. E não se sabe por que, momentos após isso, depois que a célula se divide e forma o gameta, essa metilação retorna de uma forma um pouco fantasmagórica. Esse mecanismo é diferente em mulheres e homens. Nos homens acontece esse retorno da metilação mais rapidamente que nas mulheres, sem mais explicações.

Mas é importante ressaltar que a metilação é algo dinâmico, então temos novas metilações acontecendo, mas existe uma manutenção dessa metilação: ela vai junto com nossos gametas, e talvez esteja aí a chave da herança, de as marcas epigenéticas serem herdadas de geração para geração.

O que podemos resumir é que quando os genes estão ativos, o DNA está desmetilado e as histonas estão acetiladas, e quando os genes estão inativos, o DNA está metilado e as histonas estão desacetiladas, ou o DNA metilado, e as histonas metiladas, porque se são acetiladas as histonas ativam o gene, mas se são metiladas, elas o inativam.

O terceiro mecanismo é o que chamamos de silenciamento do RNA; é importante também observarmos que na verdade o RNA é formado pelo RNA mensageiro a partir do DNA; mas alguns vão gerar as proteínas aqui. Existem

DNAs que eram chamados de “DNA lixo”, DNAs não codificantes, DNAs que não se entendia para que funcionavam por que não codificavam proteínas. Mas essas moléculas de DNA, como o micro RNA, podem ir, mexer e ocupar o RNA mensageiro impedindo a expressão de proteínas. Então, o RNA assume cada vez mais o papel de controlador de expressão de proteínas. Isto é algo recentemente visto e é uma das formas de manipulação genética que utilizamos. Na engenharia genética uma das grandes ferramentas que utilizamos inclusive no laboratório, é produzir essas moléculas de RNA, porque sabemos que com elas conseguiremos inibir a expressão de genes específicos do cérebro. Isto é um mecanismo que aparece durante a vida em diversas situações e, a partir do conhecimento da Epigenética, dessa ideia da Epigenética como alterações do DNA que são herdáveis, mas que são dinâmicas e influenciáveis pelo ambiente, foi possível redesenhar o esquema do início da palestra, ele traz mais o que eu pensei em relação a essa dicotomia: genética e experiências. Há um espaço para essa interação entre as experiências e o material genético. São como dois círculos que têm uma área de interseção, porque podemos sempre pensar que a nossa genética é influenciada por fatores individuais, experiências pessoais individuais, mas também as experiências individuais que vivemos são afetadas pela nossa genética.

Podemos pensar que uma pessoa que tem uma propensão muito forte a ter depressão, por exemplo – característica que tem um componente genético já demonstrado – vai viver num ambiente talvez mais propício a ter depressão, e então haverá essas interações acontecendo para os dois lados.

Já em 1949, Waddington postulou e criou o termo Epigenética. Ele não tinha a evidência, mas já a postulava; então ele é o pai do termo Epigenética. Em 1953, veio o modelo do DNA de dupla hélice de Watson e Crick, que foi um marco no nosso entendimento da genética. Já no final da década de 60, em 1969 foi proposto que a marcação do DNA poderia ser um mecanismo de memória. É interessante observar que já nos anos 70, começaram a observar que alguns comportamentos estavam associados a alterações da metilação do DNA e também que o aprendizado estava relacionado à regulação das histonas. Ocorre então um *gap* de grandes descobertas entre o final dos anos 70 e começo dos anos 80, e a primeira década do século XXI, quando Meaney e cols. – um grupo de cientistas brilhantes – em Montreal, na McGill University Montreal, começaram a ver uma relação causal entre essas alterações da metilação e o comportamento.

Vou apresentar alguns experimentos de 2003, 2002 pra cá... Mas só para entender que não foi algo que surgiu, já existiam as evidências e talvez nos

anos 80 e 90 os cientistas estivessem aprendendo e falando muito sobre a genética. Assim, a epigenética saiu um pouco de moda e foi revisitada – e esse grupo do Meaney e do Spi, que é o principal investigador – foi o grupo responsável por isso; já tive a oportunidade de conhecê-los pessoalmente; são de fato pessoas muito abertas, que trabalhavam com genética, a partir de uma perspectiva muito aberta de pensamento. Talvez isso tenha permitido que conseguissem fazer esse tipo de abordagem.

Uma das primeiras evidências nesses estudos é a questão da dieta materna. Vou passar por alguns tipos de experiências na vida e ver de que forma isso pode levar à formação de marcas a partir de alguns estudos, que são considerados marcos dentro do estudo da Epigenética. E a primeira pergunta que vamos tentar responder é se a dieta materna pode ter algum impacto sobre o fenótipo da prole, se há alguma relação entre o que os pais e mães têm como dieta, e a prole. Trago então um estudo da Suécia, publicado em 2002 (LAATI *et al.*, 2002). Esses autores estudaram mais de 2.000 pessoas, em 3 coortes, de pessoas nascidas em 1990, 1905 e 1920.

A Europa, no início do século passado, acabou sendo um laboratório de experimentos humanos que não gostaríamos que tivessem acontecido, mas dadas as circunstâncias, a questão das guerras, dos excessos que aconteceram, enfim, foi possível aproveitá-las para algo construtivo. Como houve essa diferença no padrão alimentar na Europa, da disponibilidade de alimentos durante essa época por conta de toda essa questão política, esse grupo de pesquisadores foi estudar o impacto da disponibilidade de alimentos para as pessoas em relação às gerações subsequentes. Eles encontraram dados muito interessantes que mostram que se os avós tinham tido abundância de alimentos durante a infância, foi observado que os netos dessas pessoas tinham 4 vezes mais chances de morrerem de diabetes tipo 2, que é uma doença metabólica associada ao excesso de alimentação. Observa-se que a experiência que o avô teve se relacionou com uma alteração metabólica que os netos vieram a ter posteriormente. Lógico que o fato de esses efeitos em netos permanecerem, sugere que alguma coisa marcou o cérebro daqueles avós ou o seu organismo e foi mantido ao longo de pelo menos 2 gerações. Então, essa questão das duas gerações acaba sendo importante, porque obviamente se estou criando diretamente meu filho, minha experiência é muito importante na alteração dessa criação. O fato de passarem duas gerações indica que é mais difícil que tenha sido uma transmissão comportamental do pai para o filho, que passou do filho para o neto, o que reforça a possibilidade de que tenha havido uma transmis-

são dessa experiência que as pessoas tiveram – no caso a abundância alimentar – para passar para os seus netos.

Mais um experimento com humanos que aconteceu na Europa foi a fome do inverno na Holanda, no final da Segunda Guerra Mundial. Foi um evento extremamente traumático para a população holandesa. Nesse estudo de 2005 (PAINTER; ROSEBOOM; BLEKER, 2005), procuraram estudar quais eram os efeitos sobre os filhos de mães que tinham passado pelo momento da fome. Essas mães poderiam ter estado expostas à fome em diferentes momentos da gravidez, e os pesquisadores conseguiram agrupá-las em três momentos, e observaram que os efeitos eram diversos de acordo com o momento da gravidez. Então, quando as mães passaram pelo período da fome no início da gestação, os filhos vieram a ter mais problemas cardiovasculares, mais obesidade; se no meio da gestação, os filhos apresentaram mais problemas respiratórios; no fim da gestação, os filhos apresentaram intolerância à glicose – e entra em questão o diabetes do tipo 2. Os autores concluem que a desnutrição materna tem efeitos importantes sobre a fisiologia e sobre o organismo do filho na idade adulta, mas o momento em que acontece esse déficit nutricional vai determinar quais os órgãos afetados. Esses são dois dados epidemiológicos interessantes para mostrar que eventos relacionados à nutrição materna durante a gestação podem afetar a saúde da prole e até mesmo dos netos de forma duradoura, na idade adulta. A importância dos estudos experimentais se dá porque estudam populações e mostram associações entre uma questão e a outra, que podem ter várias explicações. Na verdade, pode haver basicamente duas explicações: uma é dizer que algo se alterou aqui de um lado e isso levou a uma alteração do outro lado; mas a explicação inversa é sempre possível também. As duas explicações são possíveis quando fazemos estudos de associação. É por isso que os estudos em modelos animais são extremamente importantes, porque neles se pode provocar as situações para estudá-las.

Em relação à alimentação e à dieta materna, tem sido muito estudado o modelo que utiliza os camundongos *aguti*, os quais têm um gene que quando está metilado e reprimido, os animais são saudáveis e escuros, e quando esse gene está hipometilado e o gene *aguti* é expresso no fenótipo, os animais assumem a cor amarela, ficam obesos, têm dificuldades de fertilidade e são mais suscetíveis a tumores. Randy L Jirtle (2003) nesse estudo, cruzou uma fêmea que tinha o fenótipo *aguti*, era amarelinha, e tinha o gene expresso, com um animal escuro que não tinha o gene expresso. Na experiência deram para essa mãe uma dieta com alto teor de metil. Foi observado que com essa dieta com

alto teor de metil, os animais que nasceram daquela mãe, passaram a seguir uma distribuição com mais animais escuros agora do que o que era esperado sem aquela dieta, indicando que, alimentar essa fêmea com uma dieta específica foi capaz de modificar a expressão desse gene *aguti*, não nela, mas na prole que surgiu. O que fizeram foi reprimir o gene com a dieta, já que o metil reprime a expressão do gene, e o reprimiram na mãe daqueles animais, e essa repressão do gene na mãe se transmitiu para os filhotes.

Outro grupo de pesquisadores (WEAVER *et al.*, 2004) foram estudar se o comportamento da mãe teria algum impacto no fenótipo da prole e se isso pode ser revertido com alterações epigenéticas.

Quando se está criando roedores, ratos ou camundongos, existem ratas que são chamadas de “boas mães”, que cuidam dos filhotes, lambem-nos, deixam-nos perto delas, e há as “más mães”. Foram estudar o efeito das mães, uma “boa mãe” ou uma “má mãe”, sobre os filhotes. Observaram que no cérebro dos filhotes das “mães boas”, havia genes pouco metilados de um gene específico receptor de glicocorticóide, e observaram que esses genes pouco metilados estavam no hipocampo, região muito importante para a memória e outras funções no cérebro. Esses animais eram mais resistentes ao estresse, tinham o nível de ansiedade menor. Então, uma “boa mãe” deixava os animais mais tranquilos e, ao contrário, os filhotes da “má mãe” tinham pouca tolerância ao estresse, aqueles genes eram altamente metilados. Esses genes especificamente que eles estudaram foram os genes receptores do glicocorticóide, porque os glicocorticóides são liberados na circulação como resposta a situações de estresse. O que acontece nos filhos das mães que são boas cuidadoras dos filhotes é que a expressão desses receptores está aumentada; eles têm baixa ansiedade, baixos níveis de corticosterona em comparação com o grupo dos filhotes das mães ruins que têm altos níveis de corticosterona, alta ansiedade e menor expressão desses receptores. No segundo momento, esses autores pegam os filhotes daquela “mãe má” e os colocam para serem cuidados pela “boa mãe”, e os filhotes da “boa mãe” para serem cuidados pela “mãe má”; o que observam é que o efeito se inverte. Então, o comportamento da mãe afeta a regulação epigenética dos genes de resposta ao estresse nos filhos. A questão é, se isso for uma marca epigenética, teoricamente eles poderiam reverter isso com medicações ou drogas que alteram a epigenética, e foi o que fizeram: pegaram os animais que eram filhos de uma “mãe má” e aplicaram uma droga que é a tricostatina A, que desmetila o DNA, e então esses animais salvos da epigenética têm maior resistência ao estresse, menos metilação. Os resultados mos-

tram que provavelmente alguma coisa está sendo passada da experiência dessa mãe com esses filhotes, e envolve a epigenética porque esse fenótipo pode ser revertido quando se dá, no caso, uma medicação.

Em outro experimento do mesmo grupo (CHAMPAGNE; MEANEY, 2007), Champagne foi trabalhar em Nova York, e fez uma série de experimentos que provam que nem tudo é culpa da mãe. O que eles investigaram foi a mesma questão das “mães ruins” e das “mães boas”, e manipularam o ambiente de criação desses animais. Pegaram os filhotes das “mães boas” e “ruins” e colocaram em 3 condições diferentes: 1) isolados, depois de desmamados; 2) criados em comunidades, e com outros animais, mas sem grandes enriquecimentos, pobre em informações e alternativas; e 3) um terceiro ambiente, um ambiente enriquecido, onde há atividades e os animais são expostos a novas experiências. Foi interessante observar que um animal de uma “mãe boa” colocado num ambiente isolado – que é como vai se comportar socialmente na idade adulta após aquela experiência – será um fenótipo ruim. Esse animal se tornará uma “mãe ruim”, mostrando que, mesmo criado por uma “mãe boa”, mas se for colocado em uma condição de isolamento, torna-se uma “mãe má”. Em condições-padrão, ou seja, sem muito estímulo, mas sem isolamento, o fenótipo da mãe será mantido, ou seja, “mães boas” irão gerar “mães boas” também, e “mães más” irão gerar “mães más” na sua prole. O mais interessante desse experimento é que quando se colocam os animais criados por “mães más” num ambiente enriquecido, agora os filhotes irão se tornar “mães boas” no futuro. Quer dizer, o ambiente pode reverter o efeito da mãe. E o que é interessante é que para a terceira geração, a transmissão continua acontecendo, “mães ruins” com filhos criados todos nas mesmas condições, geram “mães ruins”, “mães boas” geram “mães boas”. Portanto, mostra que a herança do comportamento materno também é afetada pelas experiências durante a vida.

McGowan *et al.* (2009), foram estudar o efeito do abuso na infância, agora em estudos em humanos. O grupo do Canadá teve acesso a três grupos de materiais pós-morte, cérebros de pessoas adultas, de pessoas que tinham em torno de 40 anos de idade quando morreram. Um grupo morreu de causas outras que não o suicídio; um outro grupo havia se suicidado, mas eram pessoas que não tinham sofrido abuso na infância, sendo que eles definem abuso na infância como abusos que ocorreram até os oito anos de idade; e um terceiro grupo que se suicidou na fase adulta também, mas eram pessoas que tinham sofrido abusos na infância. Todas essas pessoas morreram na mesma época, na idade adulta. Os pesquisadores foram estudar o hipocampo desses cérebros,

essa região do cérebro que está relacionada a várias funções além da memória, e a primeira coisa que observaram ao estudar exatamente o receptor do grupo corticóide, foi que a metilação do DNA do receptor de corticóide no hipocampo desses adultos deste terceiro grupo que tinham sofrido abusos 30 anos antes daquele evento, era significativamente maior do que nos outros dois grupos. Então, aquele abuso de alguma forma deixou no hipocampo dessas pessoas uma marca que foi identificada 30 anos depois: não somente o DNA estava mais metilado, mas também, como se esperava, havia menos receptores de glicocorticóides também na idade adulta em relação aos outros grupos. Portanto, essa marcação, essa metilação do DNA, é um mecanismo dinâmico, mas é capaz de se perpetuar, ainda mais em questões muito graves, como no caso do abuso, como mostram esses estudos. Esse estudo realmente foi um marco, muito difícil de ser realizado, obviamente, quando pensamos em termos de ter acesso a esse material pós-morte.

Estudo feito por Naumova *et al.* (2012) com crianças russas entre 7 e 10 anos, compararam 14 crianças criadas em orfanatos desde o nascimento, com 14 crianças criadas por seus pais biológicos. O que observaram é que nas crianças que tinham sido criadas no orfanato havia maior metilação de genes relacionados à resposta imune, ao desenvolvimento e à função do cérebro. Nesse estudo, tentaram observar um estímulo, que também é uma condição difícil que é a privação da atenção e dos cuidados dos pais, mas não tão grave quanto um abuso, e observaram que já essa condição parece se refletir em alterações epigenéticas. Essas alterações foram medidas no sangue, porque essas crianças estão vivas, e foram coletadas amostras de sangue. É um estudo subsequente do mesmo grupo do estudo anterior.

Um outro experimento que aconteceu na Europa, o experimento nos orfanatos romenos, famosos porque havia pouca assistência; as crianças ficavam em depósitos de órfãos e muitos deles foram mandados para a Inglaterra para serem adotados por famílias inglesas. As crianças que foram até os quatro anos de idade, chegavam na Inglaterra, com déficits de desenvolvimento se comparadas a crianças de lá, mas conseguiam se recuperar na idade adulta e ficar normais. Já as crianças que chegaram depois dos quatro anos, nunca mais atingiram os mesmos níveis de desenvolvimento cognitivo e cerebral. Então essas são evidências que apontam nesse sentido.

Falamos um pouco sobre como as mães são e o efeito disso sobre os filhos, mas uma pergunta que surge e vai tentar ser respondida neste trabalho é: Experiências marcantes dos pais podem afetar os descendentes? Para fazer isso

foi feita uma experiência bastante marcante (DIAS; RESSLER, 2014): são feitos experimentos com roedores. Faz-se um aprendizado associativo: o animal sente um determinado odor e recebe um choque elétrico. Essa é uma experiência traumática e é feito um aprendizado associativo. Quer dizer, um estímulo condicionado: aquele cheiro fica associado com um choque, uma informação fica associada com a outra. Depois irão estudar as gerações subsequentes, os filhos e os netos daqueles animais que tomaram o choque elétrico, mas que não são expostos ao choque. Observaram que esses animais (filhos e netos), mesmo não tendo sido expostos ao choque, são extremamente sensíveis aos odores usados para condicionar o camundongo (F0) dessa geração. Então, tanto o filho quanto o neto, se o avô foi condicionado a associar um determinado cheiro com o choque elétrico, uma experiência extremamente desagradável, o neto, quando sente o cheiro, apresenta um comportamento de medo, de uma reação àquele ambiente. Os estudos em modelos animais são muito complementares aos estudos mais observacionais em humanos. Nesses estudos, o interessante é poder observar que esses pais que tomaram choque, de alguma forma passaram essa experiência para os seus filhotes.

Na continuação da experiência, posteriormente há a adoção cruzada, ou seja, trocam os filhotes de pais como no outro modelo; e fizeram a fertilização *in vitro*: pegaram os gametas de um animal e usaram para fertilizar óvulo de outra mãe. Viram que o filhote, mesmo nunca tendo tido contato com a mãe, e mesmo sendo gerado por uma outra mãe, mantém aquele traço. Essa é a prova mais contundente de que temos herança biológica de traços epigenéticos: o marcador que passa gerações e não depende de nenhum contato daquele filhote, do filho ou do neto com a mãe. O mais interessante disso, é que encontraram essas marcas epigenéticas associadas àquele choque somente nos machos, nos espermatozoides do macho, na geração F0 e F1. Então quando foram olhar os espermatozoides desses animais, encontraram marcas epigenéticas associadas àquele choque. Esse estudo é extremamente importante, mostra que há uma herança desses marcadores. Nesse estudo não estudaram os óvulos das fêmeas, talvez porque é menos conhecida essa questão da remetilação das fêmeas. Por isso foram direto nos gametas, nos espermatozoides e observaram essa alteração, o que explicaria essa herança de um estímulo condicionado nesses animais.

Outro estímulo que parece levar a modificações epigenéticas é o abuso de drogas. Já se mostrou que a cocaína induz no cérebro alterações epigenéticas relacionadas à região do estriado, que é uma região do cérebro associada especi-

ficamente ao abuso de substâncias. Isso não acontece da mesma forma com o uso crônico, como mostra o marcador, já que eles olharam uma determinada proteína (KUMAR *et al.*, 2005). Mas acontece que no uso crônico há outra proteína que é o BDNF, sempre marcadores epigenéticos. O importante também observar é que esses animais recebem a cocaína, se a cocaína é injetada, mas isso também acontece se o animal administra a cocaína a si mesmo. Nesse caso, o animal pressiona uma barra que existe dentro da caixa e recebe a cocaína; e só de usar dessa forma já leva também a alterações epigenéticas nesses animais. Esse estudo de Kumar *et al.* (2005), traz informações sobre como a cocaína influencia as alterações epigenéticas no cérebro; esse estudo é interessante, mas não mostra obviamente transferência disso para as próximas gerações.

Num estudo subsequente do mesmo grupo (VASSOLER *et al.*, 2013), pegaram os animais cujos pais podiam receber administração de cocaína no esquema em que eles tocavam a barra e recebiam a autoadministração de cocaína, e os animais ficavam realmente viciados naquilo, cada vez usavam mais a cocaína com o passar dos dias. Depois procuraram examinar como era o uso de cocaína nos filhotes desses animais e observaram que nos filhotes fêmeas, não se observava nenhuma diferença entre os filhos de animais que tinham sido expostos à cocaína e os filhos de animais que não o tinham. Então se percebeu que isso não se herdava pela parte materna; mas quando observaram a geração F1, filhos dos machos que estiveram expostos à cocaína, aparecia que essa geração tinha menos tendência à intensificação do uso da cocaína com o passar do tempo, quando comparados com animais cujos pais não tinham tido contato com a cocaína. Então, é interessante mostrar que os resultados estão associados a alterações na metilação dos genes associados e estudados no testículo dos animais expostos à solução salina, que é o controle, e dos expostos à cocaína, mostrando que a exposição à cocaína altera a metilação dos genes nos testículos desses animais. O uso paterno de cocaína resulta na reprogramação epigenética do esperma e resistência ao uso da cocaína na prole masculina. Portanto, um exemplo de herança que acontece somente entre homens nesse modelo, nesse estudo.

A concordância genética na depressão, quando uma pessoa tem depressão, a chance de o irmão ter depressão, de acordo com estudos familiares, gira em torno de 30 a 40%, então há uma chance aumentada. Mas por exemplo, conheci uma família em que a mãe tinha depressão, e as 5 filhas tinham depressão também. Isso mostra que pode haver o fator genético, mas provavelmente o ambiente influenciou naquilo.

Esse estudo de 2007 (BREDY *et al.*, 2007) mostra o efeito da epigenética sobre a memória, onde estudaram o medo condicionado, que é semelhante àquele paradigma do cheiro, só que agora numa plataforma, um ambiente em que os animais tomam um choque elétrico. Esse fenômeno ocorre da seguinte forma: se pegar esse animal e o colocar na mesma plataforma posteriormente e se oferecer a ele um outro choque, ele vai reconsolidar essa memória que vai ficar forte e ele vai ter associado àquilo. Mas o que se estuda muito é a extinção: se pega esse animal, coloca em uma plataforma na qual não vai haver choque, no mesmo ambiente, ele começa a extinguir esse medo, o que é chamado de extinção do medo condicionado. Esses pesquisadores foram estudar qual o nível de adensamento da cromatina, e observaram que a extinção do medo estava associada a uma abertura daquele DNA, tornando-o ele mais acessível à modificação e à expressão de proteínas. Ficando então indicado que essa extinção do medo – que é um mecanismo de memória – pode ter relação também com marcadores epigenéticos e isso através de cascatas intracelulares. Cria-se então essa hipótese de trabalho de que todos os mecanismos, tanto de aquisição de uma memória, de consolidação dessa memória e de recuperação dessa memória, podem estar relacionados a fatores epigenéticos que são dinâmicos e podem ser modificados pelas experiências.

Falamos um pouco sobre a interseção dessas experiências pessoais com os traços genéticos, dentro do contexto relacionado a: dieta, experiências traumáticas, abuso, drogas de abuso e a importância de aprendizado e memória. E deixamos as seguintes perguntas em aberto: Quais são e o que vai definir as experiências que vão levar a modificações epigenéticas no nosso cérebro? Como uma modificação epigenética no cérebro é afetada, como vai afetar os gametas, como chega aos gametas que irão transmitir essa informação? E como, depois do gameta, isso vai chegar lá no cérebro? O que vai fazer com que essa modificação epigenética seja mais ou menos permanente? Como as marcas epigenéticas são apagadas nos gametas, como esse apagamento é evitado nas células somáticas, células não gametas? Uma vez que essas marcas são apagadas, como esse DNA vai ser remetilado corretamente? Como fica essa memória?

Rogério Panizzutti
rpanizzutti@gmail.com

Referências

BREDY, T. W. *et al.* Histone modifications around individual BDNF gene promoters in prefrontal cortex are associated with extinction of conditioned fear. *Learn Mem*, 14(4), p. 268-76, Apr. 2007.

CHAMPAGNE, F. A.; MEANEY, M. J. Transgenerational effects of social environment on variations in maternal care and behavioral response to novelty. *Behavioral Neuroscience*, 121(6), p. 1353-63, Dec. 2007.

DARWIN, C. *On the origin of species*. New York: Oxford University Press, 1859.

DIAS, B. G.; RESSLER, K. J. Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. *Nature Neuroscience*, 17(1), p. 89-96, Jan. 2014.

KUMAR, A. *et al.* Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum. *Neuron*, 48(2), p. 303-14, 20 Oct. 2005.

LAMARCK J. B. de. *Philosophie Zoologique*. Paris: Duminil-Lesueur, 1809.

MCGOWAN, P. O. *et al.* Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*, 12(3), p. 342-8, Mar. 2009.

NAUMOVA, O. Y. *et al.* Age-related changes of gene expression in the neocortex: preliminary data on RNA-Seq of the transcriptome in three functionally distinct cortical areas. *Dev Psychopathol*, 24(4), p. 1427-42, Nov. 2012.

PAINTER, R. C.; ROSEBOOM, T. J.; BLEKER, O. P. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview. *Reproductive Toxicology*, v. 20(3), p. 345-352, Sep-Oct. 2005.

ROBISON, A. J.; NESTLER, E. J. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nat Rev Neurosci*, 12(11), p. 623-37, 12 Oct. 2011.

VASSOLER, F. M. *et al.* Epigenetic inheritance of a cocaine-resistance phenotype. *Nature Neuroscience*, 16(1), p. 42-7, Jan. 2013.

WATERLAND, R. A.; JIRTLE, R. L. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol*, 23(15), p. 5293-5300, Aug. 2003.

WEAVER, I. C. G. *et al.* Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7, p. 847-854, Aug. 2004.