

MECANISMOS EPIGENÉTICOS INDUZIDOS PELO ÁLCOOL NA EXPRESSÃO DE GENES DETERMINANTES DO COMPORTAMENTO SUICIDA: FATO OU OCORRÊNCIA AO ACASO?

Lisandre Frazão Brunelli,¹ Vilma Aparecida da Silva Fonseca²

RESUMO

O presente artigo tem como intuito lançar luz a um tema bastante comum em nossa sociedade assim como em nosso mundo globalizado, o que permite o reconhecimento de dados satisfatórios para justificar um enorme número de suicídios a todo o momento e em diversas partes, casos muitas vezes esclarecidos em suas causas e outros, de forma diferente, não resolvida do ponto de vista etiológico, mas que já podem caracterizar um problema de saúde pública. Da mesma forma, o alcoolismo tem sido evidenciado como agente precursor de diversos transtornos orgânicos e mentais, agindo como meio facilitador para comportamentos bizarros, julgamentos equivocados, podendo levar indivíduos a cometer atos impulsivos como no caso do suicídio. Articulando temas tão atuais, a epigenética explica a possível ativação de genes envolvidos com o comportamento suicida através de mecanismos específicos acionados pela ingestão de álcool fora dos limites. A sequência genética de cada indivíduo normalmente apresenta informações específicas que vão caracterizá-lo na sua individualidade; ocorre que estas informações contidas nos genes podem ou não se expressar, dependendo da exposição ambiental, ou epigenética. Nos indivíduos com transtornos mentais o mecanismo é exatamente o mesmo, sendo que os portadores de genes para comportamento suicida (genótipo) podem ou não expressar a patologia ou mesmo a gravidade dos sintomas (fenótipo). O álcool pode ser um grande ativador da expressão genética em suicidas. A genética atual proporciona pesquisas que podem auxiliar no tratamento de distúrbios psiquiátricos graves através do estudo e emprego de psicofármacos que vão agir de forma direcionada a alvos farmacológicos específicos ou mesmo prevenindo comportamentos de risco que possam culminar de forma fatal.

Palavras-chave: Suicídio; Repressão epigenética; Alcoolismo; Metilação.

EPIGENETIC MECHANISMS IN ALCOHOL-INDUCED EXPRESSION OF GENES DETERMINANTS OF SUICIDAL BEHAVIOR: FACT OR RANDOM OCCURRENCE?

ABSTRACT

This article is intended to shed light on a very common theme in our society as well as in our globalized world, which allows the recognition of satisfactory data to justify a huge number of suicides at all times and in several parts, cases often understood in its causes and others, differently unresolved the etiological point of view, but we can already characterize a problem of public health. Likewise, alcoholism has been shown to be a precursor agent and various organic mental disorders, acting as a facilitator for bizarre behavior, erroneous judgments can lead individuals to commit impulsive acts as in the case of suicide. Articulating such current topics, epigenetics explains the possible activation of genes involved in suicidal behavior through specific mechanisms triggered by alcohol off limits. The genetic sequence of each individual usually has specific information that will portray you as an individual; this information is contained in genes may or may not be expressed depending on environmental exposure, or epigenetics. In individuals with mental disorders the mechanism is exactly the same, and the carriers of genes for suicidal behavior (genotype) may or may not express the disease or the severity of symptoms (phenotype). The alcohol can be a major activator of gene expression in suicide. The current genetic research that can provide aid in the treatment of severe psychiatric disorders through the study and use of psychotropic drugs that will act in a targeted manner to specific pharmacological targets or even preventing risky behaviors that can lead to fatal form.

Keywords: Suicide; Epigenetic repression; Alcoholism; Methylation.

Address for correspondence: Lisandre Frazão Brunelli - lisandrebrunelli@hotmail.com

¹ Mestranda em Ciências Sociais e Humanas Aplicadas da Universidade Estadual de Campinas, Médica Psiquiatra especialista pela Associação Brasileira de Psiquiatria, especialista em Dependência Química pela Universidade Federal de São Paulo.

² Doutora em Psicofarmacologia pela Universidade Federal de São Paulo, Professora de pós-graduação da UNIAD da Universidade Federal de São Paulo e Professora Titular na área de Farmacologia e Terapêutica da Dependência Química no Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal Fluminense, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O suicídio é um problema de saúde pública e o abuso do álcool está diretamente implicado na precipitação do comportamento suicida gerando desinibição, impulsividade e julgamentos equivocados, podendo ser usado como meio facilitador contra o stress que acompanha o ato suicida.⁽¹⁾

O consumo de álcool vem aumentando progressivamente nos últimas décadas em diversos países, causando intoxicação, dependência, alterações bioquímicas que levam a doenças crônicas, ainda contribuindo para a morte por suicídio ou debilitação de indivíduos ainda jovens em sua maioria.⁽¹⁾

No recente DSM - V, podemos observar a citação de que a intoxicação por álcool contribui fortemente para o comportamento suicida, aumentando as taxas de suicídios completos cometidos por indivíduos alcoolizados.⁽¹⁰⁾

Existe uma relação direta entre o consumo de álcool e mais de 60 tipos de doenças e injúrias, incluindo as doenças mentais, particularmente a depressão e o consumo de drogas ilícitas que estão freqüentemente associados com casos de suicídio.⁽¹⁾ Comportamentos autodestrutivos são considerados um importante problema de saúde pública ao nível mundial, relacionados intimamente com o álcool e o abuso de drogas.⁽²⁾

Uma série de fatores sócio-culturais, crises familiares, financeiras e pessoais, assim como a influência genética, parecem estar intimamente envolvidos com atos suicidas, de forma prevalente na população consumidora de álcool.⁽¹⁾

A influência genética parece um fator especialmente associado ao suicídio, a partir da transmissão de genes específicos que modulam e intermediam fenômenos relacionados à neurotransmissão da serotonina, cuja disfunção está associada de forma importante ao alcoolismo e ao comportamento suicida.⁽⁶⁾

Alguns mecanismos epigenéticos, onde um ou mais genes específicos são “ligados” ou “desligados”, podem relacionar diretamente o consumo abusivo do álcool como agente ativador de genes envolvidos com o comportamento suicida.

O objetivo deste estudo é selecionar artigos científicos que possam esclarecer se realmente o álcool ingerido de forma abusiva, contínua e/ou em grandes quantidades, poderia ser a ferramenta de ativação de genes determinantes para o comportamento suicida.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada pesquisa eletrônica por meio de base de dados Pubmed e Scielo, considerando artigos de língua inglesa e portuguesa. Não foi determinado um período de tempo posto que o tema se refere a um assunto recente e com número escasso de publicações. Utilizaram-se associações das seguintes expressões: epigenética, metilação do DNA, epigenoma, alcoolismo, comportamento suicida, suicídio. A partir dos resultados, num total de mais de vinte artigos obtidos, selecionaram-se onze de maior relevância e de interesse para o tema específico em questão.

DESENVOLVIMENTO

Epigenética é o mecanismo de interação entre a natureza e a expressão genética para explicar a etiologia de doenças complexas, especialmente os transtornos mentais graves como a esquizofrenia. Os mecanismos epigenéticos mediante hereditariedade provocam mudanças reversíveis na expressão do gene, porém sem alterar a seqüência do DNA, através de alterações na metilação do mesmo e da estrutura da cromatina³. As mudanças epigenéticas no cérebro estão associadas com diversas mudanças biológicas e cognitivas como neurogênese, crescimento e desenvolvimento cerebral, aprendizado e memória ou mesmo, neurodegeneração, alterações do ritmo circadiano e dependência de drogas nos casos de disfunção epigenética. Tem sido especulado, o quanto a disfunção epigenética possa estar associada ao desenvolvimento de desordens psiquiátricas no espectro das psicoses⁴. A epigenética é uma regulação de várias funções do genoma, ocorrendo independente da seqüência do DNA, mediada principalmente por modificações na metilação do DNA e da estrutura da cromatina.⁽⁵⁾

O termo "epigenética" está se tornando rapidamente, uma das palavras mais importantes no campo de pesquisa do álcool. Simplificando, a epigenética é o estudo das mudanças na função do gene que ocorrem sem uma mudança no código genético do corpo, ligando ou desligando genes "on" e "off". Ao agir sobre estes marcadores epigenéticos, fatores ambientais, como dieta, estresse e nutrição pré-natal podem fazer uma impressão sobre os genes que estão ativos em diferentes tecidos e em várias fases da vida. Ainda mais importante estas alterações podem ser transmitidas de uma geração para a seguinte. O resultado é que as influências de fatores ambientais nocivos podem ser estendidas para além do indivíduo e passar à sua descendência.⁽⁷⁾

O sistema serotoninérgico, por exemplo, desempenha um papel importante no mecanismo de dependência do álcool, principalmente devido à sua influência sobre o sistema dopaminérgico. Sendo assim, a impulsividade relacionada com a serotonina e comportamento suicida foram ligados a traços de personalidade que aumentam a susceptibilidade à dependência de álcool. Por outro lado, o uso de álcool promove a ativação do sistema serotoninérgico, aumentando a ação da serotonina (5-HT) durante a intoxicação por etanol.⁽⁶⁾

A variabilidade natural dos genes envolvidos na ação de sistema 5-HT pode ter um efeito sobre o desenvolvimento de comportamento suicida e na dependência do álcool. Particularmente, uma variante do gene do receptor de 5-HT_{2A} foi associada com tentativas de suicídio relatadas por pacientes alcoólatras do sexo feminino. Portanto, parece importante continuar examinando os efeitos de fatores genéticos que alteram o mecanismo central de funcionamento da serotonina sobre o comportamento suicida de indivíduos dependentes de álcool.⁽⁶⁾

Os metabólitos, incluindo aqueles gerados pelo metabolismo do etanol, podem ter um impacto nos estados de doença, por ligação a fatores de transcrição e / ou modificação da estrutura da cromatina, alterando assim, os padrões de expressão dos genes. Por exemplo, as atividades das enzimas envolvidas em modificações epigenéticas, são influenciadas pelo nível de metabólitos tais como o dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NAD), trifosfato de adenosina (ATP), e S - adenosilmetionina (SAM). O consumo crônico de álcool leva a reduções significativas dos níveis de SAM, contribuindo assim para hipometilação do DNA. Do mesmo modo, o metabolismo do etanol altera a proporção de NAD⁺ para NAD reduzido (NADH) e promove a formação de espécies reativas de oxigênio e de etilo, impactantes nos mecanismos de regulação epigenética.⁽⁸⁾

Os fatores ambientais, incluindo agentes tóxicos e drogas, podem exercer alguns de seus efeitos nocivos, alterando padrões epigenéticos normais, levando a expressão anormal ou silenciamento de genes essenciais e suas proteínas codificadas. O álcool aparece rapidamente como um dos principais agentes que alteraram o epigenoma de células e tecidos por todo o organismo.⁽⁷⁾

Metabólitos, incluindo aqueles gerados durante o metabolismo do etanol podem causar doenças e comportamentos alterados, por ligação a fatores de transcrição e / ou modificação da estrutura da cromatina, modificando assim os padrões de expressão dos genes. Por exemplo, as atividades das enzimas envolvidas em modificações epigenéticas como a

metilação do DNA são influenciadas pelos níveis de metabólitos como a nicotinamida-adeninad nucleotídeo (NAD), a adenosina-trifosfato (ATP) e a s- adenosilmetionina (SAM).⁽⁸⁾

Tais alterações relacionadas com o metabolismo celular podem levar a modulação da regulação epigenética da expressão gênica, sendo que a compreensão da natureza destas mudanças epigenéticas ajudará os pesquisadores a desenvolverem novos medicamentos para tratar ou pelo menos amenizar danos.⁽⁸⁾

Vários estudos revisados sugerem que a redução dos níveis de BDNF pode desempenhar um papel na neuroadaptação, levando ao uso repetitivo ou exposição crônica ao álcool, ou stress e desenvolvimento de estados disfóricos. Além disso, verifica-se que as anormalidades na modulação do BDNF servem como fatores predisponentes ocasionando estados disfóricos que podem ser associados com comportamentos diferenciados, tais como a ansiedade. Também é possível que os efeitos ambientais e fatores genéticos envolvidos em um aumento da vulnerabilidade ao estresse e alcoolismo podem estar relacionados com um mecanismo epigenético comum que resulta na desregulação da modulação do BDNF em várias regiões do cérebro.⁽⁹⁾

Outro estudo demonstra que pode haver uma possível associação entre o suicídio cometido por indivíduos que consumiram uma pequena quantidade de álcool antes da morte, através da presença do alelo rs6943555 A nos mesmos, assim como em indivíduos que apresentaram reações emocionais adversas após consumo de álcool, mesmo em pequenas quantidades. Esta ligação sugere que pessoas que tenham genotipicamente o alelo em questão, mesmo após consumirem pouco etanol, apresentem reações emocionais graves determinadas pelo mesmo alelo e que levem ao suicídio.⁽¹¹⁾

CONCLUSÃO

Diante dos dados obtidos podemos concluir que o assunto pesquisado é de extrema importância para a Saúde Pública, para a Genética assim como para a Psiquiatria.

A literatura que articula suicídio, alcoolismo e epigenética é escassa, requerendo o interesse de pesquisadores que possam se envolver em estudos voltados diretamente ao tema. A conclusão de estudos neste sentido poderá abrir caminhos para estratégias em Saúde Pública, na prevenção do alcoolismo e por consequência, do comportamento suicida que possa ser provocado pelo mesmo.

A Genética pode se tornar uma ferramenta importante na identificação de transtornos mentais, assim como na individualização do tratamento.

Dos artigos escolhidos, todos associam a existência de genes que podem determinar o comportamento suicida conforme ativação ou associam as modificações que podem ocorrer ao nível do DNA celular e de mecanismos neuroquímicos decorrentes do alcoolismo, mas nenhum relacionou diretamente o alcoolismo levando ao comportamento suicida, através da desinibição de genes determinantes.

Na opinião da autora, a ativação dos genes determinantes do comportamento suicida através de mecanismos epigenéticos está fortemente relacionada ao consumo de álcool.

REFERÊNCIAS

1. Pompili M, Serafini G, Innamorati M, Dominici G, Ferracuti S, Kotzalidis GD et al. Suicidal behavior and alcohol abuse. *Int J Environ Res Public Health*. 2010. Apr; 7(4): 1392-431. doi: 10.3390/ijerph7041392. Epub 2010 Mar 29.
2. Al-Sharqi AM, Sherra KS, Al-Habeeb AA, Qureshi NA. Suicidal and self-injurious behavior among patients with alcohol and drug abuse. *Subst Abuse Rehabil*. 2012 Jul 24; 3:91-9. doi: 10.2147/SAR.S22515. eCollection 2012.
3. Ekström T, Lavebratt JC, Schalling M. The importance of epigenomic studies in schizophrenia. *Epigenomics*, Stockholm, Swedden; 2012; Aug; 4 (4):359-62. doi: 10.2217/epi.12.33.
4. Dempster EL, Pidsley R, Schalkwyk SO et al. Disease associated epigenetic changes in monozygotic twins discordant for schizophrenia and bipolar disorders. *Human Molecular Genetics*, London, England; 2011; 24: 4786-4796.
5. Rutten, BPF, Mill J, Epigenetic Mediation of Environmental Influences in Major Psychotic Disorders. *Schizophrenia Bulletin*, Oxford, England; 2009; 6:1045-1056.
6. Wrzosek M, Łukasziewicz J, Serafin P, Jakubczyk A, Klimkiewicz A et al. Association of polymorphisms in *HTR2A*, *HTR1A* and *TPH2* genes with suicide attempts in alcohol dependence: a preliminary report *Psychiatry Res*. 2011 Nov 30;190(1):149-51. doi: 10.1016/j.psychres.2011.04.027. Epub 2011 May 3.
7. Shukla SD, Zakhari S. Epigenetics- New frontier for alcohol research. *Alcohol Res*. 2013; 35(1):1-2. PMID:24313159 [PubMed - indexed for MEDLINE].
8. Zakhari S. Alcohol metabolism and epigenetics changes .Review. *Alcohol Res*. 2013; 35(1):6-16 PMID: 24313160 [PubMed - indexed for MEDLINE].
9. Sachin Moonat, M.S., and Subhash C. Pandey, Ph.D. Stress, epigenetics and alcoholism. *Alcohol Res*. 2012; 34(4):495-505. Review. PMID: 23584115 [PubMed - indexed for MEDLINE].

10. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Associated Features Supporting Diagnosis . p498. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.

11. Chojnicka I, Gajos K, Strawa K, Broda G, Fudalej S, et al. (2013). Possible Association between Suicide Committed under Influence of Ethanol and a Variant in the AUTS2 Gene. PLoS ONE 8(2): e57199. doi:10.1371/journal.pone.0057199.