



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA

DEYVISON GUILHERME MARTINS SILVA

**MODIFICAÇÕES EPIGENÉTICAS HEPÁTICAS INDUZIDAS POR DIETAS COM
ALTO TEOR DE GORDURA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA
LICENCIATURA EM EDUCAÇÃO FÍSICA

DEYVISON GUILHERME MARTINS SILVA

MODIFICAÇÕES EPIGENÉTICAS HEPÁTICAS INDUZIDAS POR DIETAS COM
ALTO TEOR DE GORDURA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

TCC apresentado ao Curso de Licenciatura em Educação Física da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para a obtenção do título de Licenciado em Educação Física.

Orientador: João Henrique da Costa Silva.

Coorientadora: Aiany Cibelle Simões Alves.

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2022

Catálogo na Fonte
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFPE. Biblioteca Setorial do CAV.
Bibliotecária Ana Lúcia F. dos Santos, CRB-4/2005

S586m Silva, Deyvison Guilherme Martins.
Modificações epigenéticas hepáticas induzidas por dietas com alto teor de gordura: uma revisão da literatura/ Deyvison Guilherme Martins Silva. - Vitória de Santo Antão, 2022.
26 f.; il.

Orientador: João Henrique da Costa Silva.
Coorientadora: Aiany Cibelle Simões Alves.
TCC (Licenciatura em Educação Física) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Licenciatura em Educação Física, 2022.
Inclui referências.

1. Dieta Hiperlipídica. 2. Doenças Metabólicas. 3. Metabolismo. I. Silva, João Henrique da Costa (Orientador). II. Alves, Aiany Cibelle Simões (Coorientadora). III. Título.

613.26 CDD (23. ed.)

BIBCAV/UFPE - 052/2022

DEYVISON GUILHERME MARTINS SILVA

**MODIFICAÇÕES EPIGENÉTICAS HEPÁTICAS INDUZIDAS POR DIETAS COM
ALTO TEOR DE GORDURA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

TCC apresentado ao Curso de Educação Física da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para a obtenção do título de Licenciado em Educação Física.

Aprovado em: 04/05/2022.

BANCA EXAMINADORA

Profº. Dr. Aiany Cibelle Simões Alves (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Me. Tafnes Laís Pereira Santos de Almeida
Oliveira (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Dr. Diogo Antonio Alves de Vasconcelos
(Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico este trabalho ao meu núcleo familiar – mãe, pai, irmão, avó e à minha noiva -
tronco de sustentação sem o qual eu não seria uma estilha.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, em primeiro lugar, por ter me fornecido os sedimentos necessários à construção de um caminho acadêmico consistente e calcado em valores genuínos. Em segunda instância e não menos importante, agradeço à minha mãe, pai, irmão e à minha noiva, tão logo mulher, sem os quais não teria alcançado uma centelha do que tenho e sou hoje. Agradeço aos meus orientadores, amigos e colegas que, de um modo ou de outro, tenham vivido comigo e contribuído para o meu crescimento pessoal e profissional.

RESUMO

Além do seu papel fundamental no suprimento das necessidades corporais via fornecimento energético, os alimentos têm ainda a capacidade de induzir modificações epigenéticas (metilação do DNA, acetilação de histonas e expressão do microRNA [miRNA]) remodelando a cromatina e alterando a expressão de genes e proteínas. O consumo de dietas com Alto Teor de Gordura (HFD) tem sido apontado como um fator capaz de contribuir para a suscetibilidade ao desenvolvimento de doenças metabólicas como obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares em através de modificações epigenéticas em muitos tecidos, incluindo o fígado, órgão central do metabolismo. Investigar os efeitos de dietas com alto teor de gordura através de modificações epigenéticas no tecido hepático. Este estudo trata-se de uma revisão da literatura que utilizou a base de dados eletrônicos Pubmed/Medline, com os seguintes descritores: "epigenetic", "nutrition", "high fat diet", "liver" e "metabolism". Disto, encontraram-se 74 artigos, dos quais foram filtrados apenas os publicados entre 2017 e 2021, restando 41. Após leitura dos resumos, foram excluídos os artigos que não se relacionaram ao objetivo do presente trabalho. Finalmente, restaram 19 estudos, os quais deram base a esta revisão. Pôde-se verificar que dietas HF têm o potencial de causar diferentes modificações epigenéticas no tecido hepático, as quais induzem alterações na expressão de genes associados ao metabolismo lipídico aumentando a expressão de fatores transcricionais que estimulam vias de síntese de ácidos graxos; ao metabolismo de carboidratos; a vias inflamatórias, aumentando a expressão de citocinas inflamatórias; e de genes reguladores do estresse oxidativo, tanto durante o desenvolvimento quanto em fases pós-natais, contribuindo para o desenvolvimento de doenças metabólicas. Conclui-se que o fígado é amplamente afetado por alterações epigenéticas após exposição a dietas HF, contribuindo assim para o desenvolvimento de obesidade e de doenças cardiometabólicas.

Palavras-chave: dieta hiperlipídica; doenças metabólicas; metabolismo.

ABSTRACT

In addition to its fundamental role in supplying the body's needs via energy supply, foods also have the ability to induce epigenetic changes (DNA methylation, histone acetylation and microRNA [miRNA] expression), remodeling chromatin and altering the expression of genes and proteins. The consumption of high-fat diets (HFD) has been pointed out as a factor capable of contributing to the susceptibility to the development of metabolic diseases such as obesity, insulin resistance, type 2 diabetes and cardiovascular diseases through epigenetic modifications in many tissues, including the liver, the central organ of metabolism. To investigate the effects of high-fat diets through epigenetic changes in liver tissue. This study is a literature review that used the Pubmed/Medline electronic database, with the following descriptors: "epigenetic", "nutrition", "high fat diet", "liver" and "metabolism". From this, 74 articles were found, of which only those published between 2017 and 2021 were filtered, leaving 41. After reading the abstracts, articles that were not related to the objective of the present work were excluded. Finally, 19 studies remained, which provided the basis for this review. It was possible to verify that HF diets have the potential to cause different epigenetic modifications in the liver tissue, which induce alterations in the expression of genes associated with lipid metabolism, increasing the expression of transcriptional factors that stimulate fatty acid synthesis pathways; to carbohydrate metabolism; to inflammatory pathways, increasing the expression of inflammatory cytokines; and to regulatory genes of oxidative stress, both during development and in postnatal phases, contributing to the development of metabolic diseases. It is concluded that the liver is largely affected by epigenetic changes after exposure to HF diets, thus contributing to the development of obesity and cardiometabolic diseases.

Keywords: high-fat diet; metabolic diseases; metabolism.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão	15
Quadro 1 - Resultados para gestação, lactação e infância	17
Quadro 2 - Resultados para idade adulta/idosa	19

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 Problematização	12
1.2 Justificativa.....	12
1.3 Objeto de estudo	13
1.4 Hipótese	13
1.5 Objetivos	13
2 MÉTODOS	14
2.1 Desenho da Pesquisa (tipo de estudo).....	14
2.2 Local da pesquisa	16
2.2 Critérios de Inclusão e Exclusão	16
2.3 Instrumentos de Coleta de Dados	16
Os dados serão coletados por meio de um computador.....	16
2.4 Aspectos Éticos	16
3 RESULTADOS.....	17
4 DISCUSSÃO	21
5 CONCLUSÃO	23
REFERÊNCIAS.....	24

1 INTRODUÇÃO

A primeira menção a palavra epigenética foi feita por Conrad Hal Waddington na década de 1940, que introduziu o termo como uma derivação da palavra aristotélica “epigênese” com o intuito de nomear a área da Biologia que investiga as interações causais entre os genes e aquilo que deles resulta, dando origem ao fenótipo (JABLONKA; LAMB, 2002). Com o decurso do tempo, a definição da palavra foi alterada e hoje é usada para destacar todo o processo de transmissão e expressão da informação gênica, por meio de mecanismos que não alteram a sequência de bases nitrogenadas, mas sim a disposição estrutural da cromatina (TURNER, 2002; EGGER et al., 2004). Neste contexto, convém ainda mencionar que três dos tipos de modificações epigenéticas mais estudados, dentre vários, são a metilação do DNA, acetilação da histona e expressão do microRNA (WELLS, 2011).

A metilação do DNA se refere à adição de grupos metil nos resíduos de citosina do material genético, o que acontece quase sempre somente nas citosinas que se encontram dentro dos dinucleotídeos CpGs (WATERLAND; MICHELS 2007); isso, por sua vez, pode alterar a expressão gênica (CHANGO; POGRIBNY, 2015). No que diz respeito às modificações das histonas, a acetilação destas proteínas mediada pela histona acetiltransferase (HAT) diminui a afinidade eletrostática entre elas e o DNA e, assim, promove uma estrutura de cromatina que é mais permissiva à transcrição de genes; à medida que a remoção de grupos acetil é catalisada pela histona desacetilase (HDAC) (GRAFF; TSAI, 2013). Finalmente, a expressão de microRNA's (moléculas pequenas de RNA não codificantes) está envolvida na modulação de genes que podem regular ou não a expressão gênica, dependendo da região gênica envolvida; e está ligada a diversos eventos celulares, como proliferação, diferenciação e apoptose (D'IPPOLITO; IORIO, 2013).

Ainda assim, vale mencionar que estes mecanismos epigenéticos são relacionados à plasticidade fenotípica, cuja definição se refere à capacidade de um organismo reagir a estímulos ambientais afim de alcançar uma vantagem adaptativa (SAWAYA; LEANDRO; WAITZBERG, 2018).

Nesse sentido, diversos fatores ambientais atuam para o desenvolvimento destas alterações epigenéticas tais como atividade física e dieta (WIDMANN, 2019; ZHOU, 2017), e que estes, por sua vez, levam o organismo a estados fenotípicos

distintos, com implicações clínicas variadas (GODFREY, 2007). Curiosamente, foi justo por um aumento no consumo de dietas altamente processadas e com alto teor de ácidos graxos saturados (abreviada como dieta HF, do termo “High Fat Diet”) que começamos a passar por uma transição nutricional, na qual os índices de desnutrição atribuídos ao baixo peso e estatura foram sendo substituídos por uma alta prevalência de obesidade (SOUSA, 2016).

Somado a isso, um estudo epidemiológico recentemente publicado na revista *The Lancet*, avaliou a carga global de doenças crônicas em adultos de meia idade. O mais interessante é que os autores estratificaram os fatores de risco para mortalidade de acordo com a renda dos países e, ao fazer isso, descobriram que o principal fator de risco para mortalidade em países de baixa renda, como o Brasil, é a baixa qualidade nutricional; além da falta de atividade física também aparecer como um dos fatores (YUSUF, 2020).

A associação entre sedentarismo e consumo de dietas com alto teor de gordura, por exemplo, pode ser fatal para os seres humanos, uma vez que quando observadas separadamente são duas das causas mais importantes para o estabelecimento de doenças como obesidade, diabetes tipo 2 e doença hepática gordurosa não alcoólica (OKREGLICKA, 2015). Reforçando esse ponto de vista a partir da ótica experimental, Zhou *et al.* (2017), demonstrou, através de sequenciamento de RNA (RNA-Seq) e de bissulfito de representação reduzida (RRBS), metilação diferencial de DNA em todo o genoma de camundongos alimentados com dieta HF. Isso, por sua vez, esteve associado à transcrição de carnitina palmitoiltransferase 1a (Cpt1-a) (importante transportador de ácido graxo da membrana mitocondrial externa do fígado), indicando que a Beta-oxidação estava ativada no tecido e corroborando a condição de acúmulo de lipídeos no fígado observada nos animais experimentados no ensaio.

Em um modelo de obesidade induzida por doze semanas de dieta HF, GAO *et al.*, (2020), demonstrou que a dieta hiperlipídica foi capaz de causar esteatose hepática significativa, observada através da avaliação de hematoxilina e eosina, assim como aumento da atividade de β -Galactosidase Associada à Senescência (SA- β -gal) – um marcador de envelhecimento que sugere um aumento do senescência hepática induzida pela dieta.

Nesse sentido, considerando a importância do fígado em diversos processos

fisiológicos, como metabolização de macronutrientes, regulação do volume sanguíneo, suporte do sistema imunológico, controle endócrino, homeostase de lipídeos e quebra de compostos xenobióticos (TREFTS, E; GANNON, M; WASSERMAN, D. H, 2017), o presente trabalho tem por objetivo investigar os efeitos de dietas ricas em gordura sobre a modulação epigenética hepática.

1.1 Problematização

Na busca pelo conhecimento da etiologia e dos mecanismos, por exemplo, subjacentes às doenças elicítadas por dietas com alto teor de gordura, reside o valor das pesquisas crescentes que buscam responder tais interrogações. Dentre elas, as que visam dar sua parcela de contribuição por meio da elucidação do papel da epigenética no contexto deste tipo de dieta – como as que já foram mencionadas, são de particular importância. Nesse ínterim, entretanto, investigações de revisão que tenham buscado reunir um escopo de informações consistentes, com o intuito de se responder o papel de dietas com alto teor de gordura sobre as modificações epigenéticas no tecido hepático, em especial, escassas. Dessa forma, a presente pesquisa foi realizada com o intuito de se responder a seguinte pergunta: dietas ricas em gordura, através de alterações epigenéticas, têm capacidade de promover mudanças no fenótipo hepático ?

1.2 Justificativa

O presente trabalho se faz necessário uma vez que é de extrema relevância a existência de pesquisas mais acuradas no que diz respeito ao entendimento de como as dietas com alto teor de gordura podem promover modificações epigenéticas e alterar a expressão de genes no fígado. Por meio desta, será possível identificar quais modificações epigenéticas hepáticas são mais encontradas a partir deste tipo de insulto nutricional, quais regiões gênicas e fatores de transcrição estão envolvidos no processo, quais vias enzimáticas são mais fortemente ativadas ou suprimidas e a que fenótipo final o fígado é levado com o passar do tempo.

1.3 Objeto de estudo

Modificações epigenéticas hepáticas induzidas por dietas com alto teor de gordura.

1.4 Hipótese

Dietas ricas em gordura induzem, através de alterações epigenéticas, mudanças fenotípicas no fígado no que tange às vias metabólicas relacionadas à homeostase dos ácidos graxos.

1.5 Objetivos

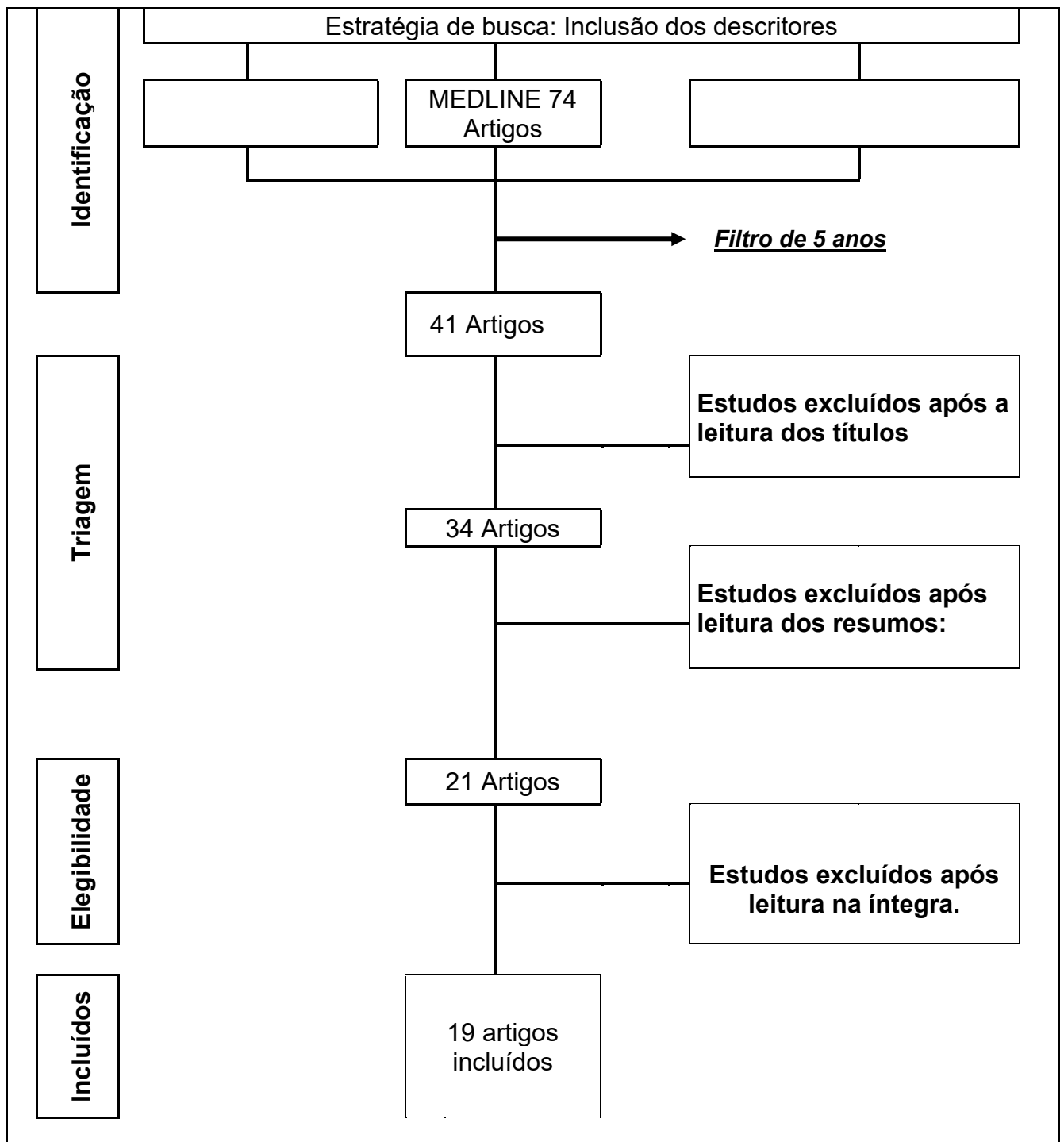
Objetivo Geral: Caracterizar o estado da arte acerca dos efeitos de dietas com alto teor de gordura sobre as modificações epigenéticas no fígado.

2 MÉTODOS

2.1 Desenho da Pesquisa (tipo de estudo)

Este estudo trata-se de uma revisão da literatura que utilizou a base de dados eletrônicos Pubmed/Medline, com os seguintes descritores no idioma Inglês: "epigenetics", "nutrition", "high fat diet", "liver" e "metabolism". A partir disto, encontraram-se 74 artigos, dos quais foram filtrados apenas os publicados entre 2017 e 2021, restando 41 artigos. Destes, após a leitura dos títulos, foram excluídos 7 artigos que não se relacionaram com o objetivo do presente trabalho, sobrando 34. Após a leitura dos resumos foram excluídos 13 artigos que não estavam alinhados ao nosso objetivo, restando 21. Finalmente, após a leitura na íntegra, foram excluídos 2 artigos pela mesma razão das exclusões anteriores, sobrando 19; estes foram incluídos e serviram de base à escrita desta revisão. A figura 1 mostra o fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão. No que tange aos critérios de inclusão e exclusão, os de inclusão foi a associação entre dietas HF com alteração epigenéticas hepáticas; à medida que os de exclusão foram o uso de dietas diferentes da HF; investigação de alterações epigenéticas em outros órgãos e investigação de alterações diferentes das epigenéticas.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão



Fonte: O autor (2022).

2.2 Local da pesquisa

Os dados serão coletados em meio digital, uma vez que a pesquisa se trata de uma investigação de dados eletrônicos. Por isso, todo material coletado será armazenado em um computador para que possam ser posteriormente analisados.

2.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

- **Critério de inclusão:** Associação entre dietas HF com alteração epigenéticas hepáticas em modelos animais.
- **Critérios de exclusão:** Uso de outras dietas diferentes da HF; investigação de alterações epigenéticas em outros órgãos diferentes do fígado; alterações diferentes das epigenéticas.

2.3 Instrumentos de Coleta de Dados

Os dados serão coletados por meio de um computador.

2.4 Aspectos Éticos

- **Riscos:** Não existem riscos potenciais com o desenvolvimento do presente estudo.
- **Benefícios:** Os benefícios oriundos desta pesquisa se valerão por sua relevância em somar à literatura atual no que tange ao objeto de pesquisa deste trabalho. Além disso, este mesmo projeto me servirá não somente de modo direto, sendo usado como meu trabalho de conclusão de curso, mas também indiretamente na minha formação acadêmico-profissional.
- **Armazenamento dos dados coletados:** Os pesquisadores declaram que os dados coletados por meio eletrônico nesta pesquisa ficarão armazenados em computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador Deyvison Guilherme Martins Silva, no endereço R. Alto do Reservatório - Alto José Leal, Vitória de Santo Antão - PE, 55608-680, pelo período de mínimo 5 anos.

3 RESULTADOS

Os quadros 1 e 2 demonstram os principais desfechos encontrados em cada estudo analisado nesta revisão, cada um estando associado ao modelo através do qual foi conduzido e aos seus respectivos autores e anos de publicação.

Quadro 1 - Resultados para gestação, lactação e infância

Autor/ano	Modelo	Resultados
WANKHA DE <i>et al</i> , 2017.	Dois estudos independentes foram realizados para examinar se a supernutrição materna por meio da exposição à HFD (45%) leva a respostas hepáticas exacerbadas à HFD pós-natal e dietas deficientes em metionina colina (MCD) na prole. A prole de ambas as mães alimentadas com dieta controle e HFD foram desmamados para controle e HFD, criando quatro grupos.	• <u>Epigenética</u>: Os filhotes HFD tiveram genes de vias inflamatórias, metabolismo dos lipídeos e relacionados a fibrose regulados para cima, assim como metilação do DNA entre os principais genes de desenvolvimento. • <u>Desfechos</u>: Mães e filhotes HFD aumentaram o peso corporal; combinação de HFD materna e de filhotes levou a aumento do peso do fígado. Fígados de filhotes HFD oriundos de mães HFD tiveram maior grau de esteatose e infiltração de células imune, colesterol e NEFA, quando comparados aos seus pares advindos de mães controle. HFD materna altera a resposta à HFD pós-desmame na prole, incluindo responsividade no ganho de peso e esteatose associada a obesidade.
ZHOU <i>et al</i> , 2019.	Camundongos nascidos de mães que foram supernutridas foram usados como um modelo de alto risco de obesidade e Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica (NAFLD). Eles receberam dieta HF(60%) pós-natal e dietilnitrosamina (DEN) para induzir obesidade e NAFLD, e foram tratados com ou sem uma dose baixa de aspirina por 12 semanas (grupos ASP ou CTL).	• <u>Epigenética</u>: As fêmeas de camundongos ASP inibiram a atividade p44 / 42 MAPK, aumentaram a expressão de Pten e reduziram a sinalização de Wnt através de hipometilação de Apc e da regulação pós-transcricional de Beta-catenina, enquanto os machos exibiram sinalização MAPK p38 ativada. • <u>Desfechos</u>: A aspirina reduziu o ganho de peso corporal, reverteu a intolerância à glicose e diminuiu o acúmulo de lipídeos hepáticos nas fêmeas, mas não nos machos. As fêmeas exibiram sinalização Insulina/Akt ressensibilizada e sinalização de AMPK superativada, com nível aumentado de PPAR-γ hepático, Glut4 e Glut2, enquanto camundongos machos apenas aumentaram os níveis de PPAR-α e PPAR-γ hepático.
MOODY <i>et al</i> , 2019.	Ratas <i>Sprague-Dawley</i> grávidas foram divididas em 2 grupos, um recebeu HFD (45%), outro recebeu dieta pobre em gordura (LF). Após o desmame, seus filhotes machos foram alimentados com HFD por mais nove semanas.	• <u>Epigenética</u>: As alterações epigenéticas ocorreram em vias metabólicas relacionadas ao câncer, em associação à expressão gênica alterada. • <u>Desfechos</u>: Embora a gordura dietética materna tenha sido incapaz de reverter o ganho de peso da prole em resposta a uma dieta obesogênica pós-natal, a dieta do início da vida programa o metiloma hepático.
ADAMU <i>et al</i> , 2017.	Ratas <i>Sprague dawley</i> fêmeas grávidas foram alimentadas com HFD (31,1%), HFD + arroz integral germinado (GBR) ou	• <u>Epigenética</u>: A metilação hepática global do DNA foi menor nos grupos GBR, enquanto a acetilação hepática H4 foi menor nas mães GBR

	HFD + gama orizanol (OE) durante a gravidez e lactação. Suas crias foram desmamadas 4 semanas após o parto e acompanhadas até 8 semanas.	e OE. • Desfechos: As mães e os filhotes dos grupos GBR e OE tiveram menor ganho de peso, resposta glicêmica, prostaglandina 8-Iso, proteína 4 de ligação ao retinol e insulina de jejum, e níveis elevados de adiponectina em comparação com o grupo HFD. Os níveis de leptina em jejum foram menores apenas nos grupos GBR.
MOODY; CHEN; PAN, 2017.	Ratas <i>Sprague-Dawley</i> expostas a uma HFD durante a gestação e lactação. No desmame, os filhotes machos foram colocados em uma dieta HF (45%) (HF/HF) ou uma dieta controle (HF/C).	• Epigenética: Foram identificadas 3966 regiões diferencialmente metiladas, das quais 39% e 61% foram mais e menos, respectivamente, metiladas no grupo controle comparado com o grupo HF. • Desfechos: A análise das vias associadas aos genes revelou 8 vias relacionadas a 10 genes diferencialmente metilados, incluindo vias relacionadas ao diabetes tipo 2, cardiomiopatia arritmogênica, sinalização de fosfatidilinositol e adipocitocina, junção aderente, orientação de axônio, endocitose e contração do miocárdio.
MOODY <i>et al</i> , 2019.	Ratos <i>Sprague Dawley</i> grávidas foram alimentadas com uma dieta controle (C) ou HFD durante a gestação e lactação. No 21º dia pós-natal, filhotes machos de mães alimentadas com dieta C foram desmamados com dieta C ou HF (45%). Filhotes machos de mães alimentadas com HF foram desmamados com a dieta de controle.	• Epigenética: As vias de sinalização da insulina e fosfatidilinositol tiveram 25 DMRs que foram associadas a 20 DMG's, incluindo os da PI3 quinase, piruvato quinase e fosfodiesterase 3. • Desfechos: Comparado a exposição materna à dieta HF, HF pós-desmame não altera o peso corporal, mas induz maior acúmulo de lipídios hepáticos.
MCKAY <i>et al</i> , 2017.	Camundongos fêmeas C57Bl/6 foram randomizados para dietas com baixo teor de folato ou normal antes e durante a gravidez e lactação com filhos randomizados para HFD ou LFD ao desmame.	• Epigenética: A depleção materna de folato e a alta ingestão de gordura pós-desmame influenciaram expressão diferencial de 1859 e 1532 genes, respectivamente, além da metilação diferencial de 201 e 324 loci, respectivamente. • Desfechos: Nenhum efeito sobre medidas bioquímicas de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT).
ROUSCH OP <i>et al</i> , 2019.	Camundongos C57Bl / 6J foram designados para HFD (45%) ou dieta padrão. A dieta começou 6 semanas antes do acasalamento e continuou durante a gestação e lactação. Ao desmame, todos os filhotes receberam dieta de HF, formando-se os grupos experimentais HF/HF e LF/HF.	• Epigenética: A dieta HF pré-natal induziu hipermetilação dos sítios de ligação do fator de transcrição a montante do Lipin 1, um gene envolvido no metabolismo lipídico • Desfechos: A exposição a uma dieta pré-natal HF alterou a expressão gênica hepática da prole das vias envolvidas na síntese e captação de lipídeos, resposta ao estresse oxidativo e proliferação celular.
ZHANG <i>et al</i> , 2020.	Camundongos fêmeas alimentados com HFD, dieta controle (CON) ou HFD (45%) com suplementação de inulina (HF-inulina) na gestação e lactação.	• Epigenética/desfechos: O tratamento materno com inulina melhorou a intolerância à glicose, alterando a metilação do DNA e a expressão gênica de Wnt5a e Pi3k em camundongos expostos a uma dieta HF materna.
WANG <i>et al</i> , 2021.	Ratas grávidas de 12 semanas foram aleatoriamente alocadas em duas dietas: dieta com controle ou HFD (45%) durante	• Epigenética: HFD foi capaz de aumentar o mRNA e o nível de proteína de interleucina 4 (IL-4) hepático, o que coincidiu com a hipometilação do gene hepático il4. Além disso a dieta HF

	a gestação e lactação. Após o desmame, um macho e uma fêmea de cada dieta materna foram aleatoriamente atribuídos a uma dieta C, formando dois grupos (C/C e HF/C). Eutanasiados às 12 semanas de idade.	provocou mudanças nas histonas localizadas sobre a região do gene il4. • <u>Desfechos</u> : HF induziu infiltração de células imune e eosinófilos no fígado dos ratos machos, o que contribuiu para o aumento da IL-4 nestes mesmos animais.
--	--	---

Fonte: O autor (2022).

Quadro 2 - Resultados para idade adulta/idosa

Autor/ano	Modelo	Resultados
1. ZHOU <i>et al</i> , 2017.	Camundongos machos divididos em 4 grupos de tratamento aos 8 meses de idade: dieta normal (NCC), dieta rica em gordura / <i>fast food</i> (FFC), exercício (NCE) ou ambos (FFE).	• <u>Epigenética</u>: dieta fast food aumentou a expressão de genes envolvidos na sinalização de receptores ativados por proliferadores de peroxissoma alfa (ppara) e metabolismo de ácidos graxos. Além disso, o grupo fast food desenvolveu alterações de metilação de DNA. • <u>Desfecho</u>: associação com lesão hepática, distúrbios de desenvolvimento e vias de câncer induzidos por obesidade.
REMELY <i>et al</i> , 2017.	Camundongos C57BL/6J machos foram alimentados com HFD (54%) ou controle (CD) com e sem suplementação de vitamina E por quatro meses.	• <u>Epigenética</u>: A vitamina E reduziu os danos ao DNA induzidos por HFD no fígado e mostrou efeitos específicos para órgãos na expressão gênica e metilação da proteína de reparo homólogo 1 (MLH1) e DNA metiltransferase 1 (Dnmt1). • <u>Desfechos</u>: Aumento do peso corporal, dano ao DNA hepático
BAUMEIER <i>et al</i> , 2017.	Camundongos machos C57BL/6J foram alimentados com HFD (60%) diretamente após o desmame até as 3 semanas de idade. Na idade de 6, 13 e 20 semanas, os camundongos foram sacrificados após um jejum de 6 horas.	• <u>Epigenética</u>: com 6 semanas de idade, a expressão de dipeptidil peptidase 4 (Dpp4) hepática foi aumentada em camundongos com alto ganho de peso, além da metilação de determinados sítios CpG ter sido diminuída, amplificando a transcrição induzida por glicose de Dpp4 hepático. • <u>Desfechos</u>: a análise de espécimes de biópsia de fígado humano revelou uma correlação da expressão de DPP4 e metilação do DNA com estágios de hepatosteatose e esteato-hepatite não alcoólica
YOON <i>et al</i> , 2017.	Camundongos C57BL/6 machos de 7 semanas de idade foram alimentados com dieta controle (CD), dieta controle com restrição calórica (CRCD) ou HFD (60%) por 16 semanas.	• <u>Epigenética/ desfechos</u>: Estados de metilação do DNA relacionados ao metabolismo lipídico e esteatose hepática foram influenciados pela obesidade induzida por HFD. No grupo HFD, o gene da caspase 1 teve locais hipometilados e seu nível de mRNA era maior em comparação com o do grupo CD.
CHAPLIN ;PALOU; SERRA. 2017.	Camundongos C57BL/6J foram divididos em cinco grupos de acordo com a dieta e o tratamento: grupo controle, grupo HFD (43%), HF + ácido linoléico (CLA), HF + cálcio e HF com ambos os compostos por 54 dias.	• <u>Epigenética</u>: O perfil de metilação dos promotores foi alterado pela suplementação dietética de maneira específica para o gene e tecido, enquanto apenas pequenas mudanças foram observadas no grupo HF. • <u>Desfechos</u>: Mudanças em locais de CpG também foram associadas a um perfil metabólico geral mais saudável, em particular para grupos que receberam cálcio.

QIN <i>et al</i> , 2020.	Camundongos C57BL/6 de cinco semanas de idade foram colocados em uma dieta rica em carboidratos ou HFD (60%) por 20 semanas.	• <u>Epigenética</u>: O consumo crônico de uma HFD, quando comparada a uma dieta rica em carboidratos, levou a uma dramática reprogramação da rede transcricional do fígado. • <u>Desfechos</u>: Isso que sugeriu que as adaptações às mudanças nutricionais e ao estresse metabólico ocorre por meio de interações da cromatina que respondem de maneira diferente aos sinais metabólicos.
HAJRI <i>et al</i> , 2021.	Ratos C57BL6 designados aleatoriamente para dois grupos (16 por grupo): dieta com baixo teor de gordura (LFD) e dieta HFD (60%) por 12 semanas.	• <u>Epigenética</u>: Houve hipometilação do promotor de pparγ e regulação para cima do PPARγ e de seus genes-alvo vldl e cd36. • <u>Desfechos</u>: Em relação à dieta controle, os ratos alimentados com HFD tiveram: aumento do peso corporal (+65%), gonadal (+62%) e hepático (+63%); aumento das concentrações de triglicerídeos (+63%), colesterol total (+29%), ácidos graxos livres(+47%), glicose (+23%), insulina (+320%), interleucina 6 (+123%), TNF-α (+90%), alanina (+95%) e aspartato (+48%) aminotransferase Além disso, a HFD esteve associada à esteatose e inflamação hepática.
ZHANG <i>et al</i> , 2021.	Ratos C57BLJ6 machos e fêmeas de 6 semanas de idade foram designadas em uma de 3 dietas: baixo teor de gordura (LFD), HFD (45%) ou HF mais alto teor de frutose (HFD-HF) (45/17%).	• <u>Epigenética</u>: Aumento da expressão do microRNA miR-27b-5p no fígado de ratos machos HFD e HFD-HF em comparação com LFD. • <u>Desfechos</u>: Foi demonstrado que ratos machos, diferente das fêmeas, apresentaram anormalidade fenotípicas metabólicas significantes em resposta às dietas ocidentais. Foi observado que esses grupos, em relação aos animais alimentados com LFD, apresentaram maior peso corporal, aumentado do peso do fígado, prejuízo no clearance de glicose, os níveis de glicose estavam aumentados e no acúmulo de lipídeos hepáticos.
WU <i>et al</i> , 2021.	Dois grupos de ratos machos de 4 semanas de idade foram aleatoriamente alocados para receber ou uma dieta C ou HFD (60%). Após 10 semanas os machos de cada grupo foram acasalados com fêmeas normais. As fêmeas reprodutoras e seus filhotes foram mantidos em uma dieta C durante todo o experimento. Os filhotes foram desmamados aos 21 dias e na 16ª semana e 24ª, um a três filhotes por ninhada foram escolhidos para realização dos experimentos.	• <u>Epigenética</u>: Houve prejuízo na metilação de igf2/H19 no fígado dos filhotes e no esperma de pais HFD. • <u>Desfechos</u>: Os filhotes advindos de pais alimentados com HFD tiveram a gliconeogênese prejudicada assim como expressão elevada de fosfoenolpiruvato carboxiquinase. Além de indicativo de potencial transmissão pai-filho a partir de mudanças epigenéticas em células germinativas.

Fonte: O autor (2022).

4 DISCUSSÃO

Como resultados, encontramos que dietas com alto teor de gordura puderam causar modificações epigenéticas em diversos genes, através dos quais uma miríade de consequências clínicas foram elicitadas na maioria dos animais experimentados. Isso se consolida com os achados de Gonzáles-Becerra, *et al.* (2017), que demonstram muito bem, através de mudanças epigenéticas, a associação entre o consumo de dietas altamente gordurosas e o desenvolvimento de obesidade, diabetes tipo 2, perfil inflamatório, aterosclerose e resistência à insulina.

Como agente causal destas consequências dietéticas, os artigos analisados mostraram que, principalmente através de regiões gênicas diferencialmente metiladas e alterações pós traducionais de histonas, os animais apresentaram aumento do peso corporal, aumento do peso do fígado e alterações na expressão de genes-chave envolvidos no metabolismo oxidativo e no metabolismo de carboidratos. Somado a isso, outras alterações em genes ligados à função hepática envolvidos em vias inflamatórias, relacionados ao desenvolvimento de câncer, fibrose, diabetes tipo 2, cardiomiopatia arritmogênica e estresse oxidativo também foram observadas.

De modo similar, em um modelo de animais alimentados com uma dieta rica em gordura e sacarose por oito semanas, Cordeiro *et al.* (2013) apontaram que, em comparação ao grupo controle, os animais desenvolveram um fenótipo obeso típico - caracterizado pelo aumento do conteúdo de gordura corporal; assim como estágio inicial de esteatose hepática, identificado pelos grandes depósitos de gordura no fígado e músculo esquelético. Somado a isso, foi encontrado um sítio de consenso do fator de transcrição em CpG23 para dois reguladores da biossíntese lipídica e relacionados com a gravidade da lesão hepática gordurosa em camundongos. Em conjunto, foram encontrados também menores níveis de metilação do receptor de estrogênio 1 (*Esr1*), correlacionados com diferentes parâmetros associados à obesidade - como peso corporal total, massa gorda e peso do fígado.

Em última instância, portanto, o perfil fenotípico encontrado nos modelos animais dos artigos aqui investigados coincidiu com o acúmulo de lipídeos no fígado, lesão hepática e uma trajetória inicial para quadros, quando não já instalados, de

esteato-hepatite e doença hepática gordurosa não alcoólica. Nesse sentido, tal como demonstrado por Lian *et al.* (2018), tais desfechos são amplamente conhecidos, e por esta revisão corroborados, como resultado de dietas que detém alta proporção de gordura em sua composição calórica total. Entretanto, a presente revisão deixa como cota de contribuição à elucidação da função da dieta sobre o desenvolvimento de doenças hepáticas, o papel das modificações epigenéticas como meio através do qual tais complicações se instauram neste órgão. Com isso, esperamos poder colaborar com a melhora, não só do entendimento das doenças hepáticas relacionadas ao consumo de gordura, mas também do manejo terapêutico destas manifestações patológicas.

Finalmente, vale comentar que este trabalho teve algumas limitações. Aqui, buscamos investigar apenas três das modificações epigenéticas que são descritas na literatura. Somado a isso, a maioria dos trabalhos analisados investigaram somente a relação da dieta com a metilação do DNA, assim, estudando a expressão de miRNA e modificações de histonas em menor proporção. Investigações futuras, portanto, devem se debruçar sobre mecanismos epigenéticos menos estudados e descritos afim de se alcançar uma maior compreensão sobre o tema.

5 CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que o fígado é amplamente afetado por alterações epigenéticas após a exposição a dietas com alto teor de gordura, as quais foram representadas em nossos achados, principalmente, por metilação do DNA e alterações pós-transcricionais de histonas. Alterações cuja existência contribuem para o desenvolvimento de um quadro clínico patológico de obesidade, o que, finalmente, está relacionado à evolução para doença hepática gordurosa não alcoólica.

REFERÊNCIAS

- ADAMU, H. A. *et al.* In utero exposure to germinated brown rice and its oryzanol-rich extract attenuated high fat diet-induced insulin resistance in F1 generation of rats. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, London, v. 17, n. 1, 2017.
- BAUMEIER, C *et al.* Hepatic DPP4DNA Methylation Associates With Fatty Liver. **Diabetes**, New York, v. 66, ed. 1, p. 25-35, 2017.
- CHANGO, A.; POGRIBNY, I. Considering Maternal Dietary Modulators for Epigenetic Regulation and Programming of the Fetal Epigenome. **Nutrients**, Basel, v. 7, n. 4, p. 2748-2770, 2015.
- CHAPLIN, A.; PALOU, A.; SERRA, F. Methylation analysis in fatty-acid-related genes reveals their plasticity associated with conjugated linoleic acid and calcium supplementation in adult mice. **European Journal of Nutrition**, Darmstadt, v. 56, n. 2, p. 879–891, 2017.
- CORDEIRO, P. *et al.* Transcriptomic and epigenetic changes in early liver steatosis associated to obesity: Effect of dietary methyl donor supplementation. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 110, n. 3, p. 338-395, 2013.
- D'IPPOLITO, E.; IORIO, M. MicroRNAs and Triple Negative Breast Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 14, n. 11, p. 22202–22220, 2013.
- EGGER, G; LIANG, G; APARICIO, A; JONES, PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. **Nature**, London, v. 429, n. 6990, p. 457-463, 2004.
- GAO, Y. *et al.* Exercise and dietary intervention ameliorate high-fat diet-induced NAFLD and liver aging by inducing lipophagy. **Redox Biology**, Amsterdam, v. 36, p. xx-xx, 2020.
- GODFREY, K. M. *et al.* Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. **Pediatric research**, Basel, v. 61, n. 5, p. 5-10, 2007.
- GONZÁLEZ-BECERRA, K. *et al.* Fatty acids, epigenetic mechanisms and chronic diseases: a systematic review. **Lipids in Health and Disease**, London, v. 18, n. 1, p. xx-xx, 2019.
- GRÄFF, J.; TSAI, L.-H. Histone acetylation: molecular mnemonics on the chromatin. **Nature Reviews Neuroscience**, London, v. 14, n. 2, p. 97–111, 2013.
- HAJRI, T. *et al.* Epigenetic Regulation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Mediates High-Fat Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. **Cells**, Basel, v. 10, n. 6, p. xx-xx, 2021.

JABLONKA, E.; LAMB, M. J. The Changing Concept of Epigenetics. **New York Academy of Sciences**, New York, v. 981, p. 82-96, 2002.

LIAN, C.-Y. *et al.* High fat diet-triggered non-alcoholic fatty liver disease: A review of proposed mechanisms. **Chemico-Biological Interactions**, Amsterdam, v. 330, p. xx-xx, 2020.

MCKAY, J. A. *et al.* Maternal folate depletion during early development and high fat feeding from weaning elicit similar changes in gene expression, but not in DNA methylation, in adult offspring. **Molecular Nutrition & Food Research**, Weinheim, v. 61, n. 4, p. xx-xx, 2017.

MOODY, L. *et al.* Maternal and Post-weaning High-Fat Diets Produce Distinct DNA Methylation Patterns in Hepatic Metabolic Pathways within Specific Genomic Contexts. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 20, n. 13, p. xx-xx, 2019.

MOODY, L.; CHEN, H.; PAN, Y.-X. Postnatal diet remodels hepatic DNA methylation in metabolic pathways established by a maternal high-fat diet. **Epigenomics**, London, v. 9, n. 11, p. 1387–1402, 2017.

OKREGLICKA K. Health effects of changes in the structure of dietary macronutrients intake in western societies. **Rocz Panstw Zakl Hig**, Warszawa, v. 66, n. 2, p. 97-105, 2015.

QIN, Y. *et al.* Alterations in promoter interaction landscape and transcriptional network underlying metabolic adaptation to diet. **Nature Communications**, England, v. 11, n. 1, p. xx-xx, 2020.

REMELY, M. *et al.* Vitamin E Modifies High-Fat Diet-Induced Increase of DNA Strand Breaks, and Changes in Expression and DNA Methylation of Dnmt1 and MLH1 in C57BL/6J Male Mice. **Nutrients**, Basel, v. 9, n. 6, p. xx-xx, 2017.

ROUSCHOP, S. H. *et al.* Gene expression and DNA methylation as mechanisms of disturbed metabolism in offspring after exposure to a prenatal high fat diet. **Journal of Lipid Research**, Memphis, v. 60, n. 7, p. 1250–1259, 2019.

SAWAYA, A. L; LEANDRO, C. G; WAITZBERG, D, L. **Fisiologia da Nutrição: Na saúde e na doença da biologia molecular ao tratamento**. São Paulo: Atheneu, 2018.

SOUSA, C. P. DA C.; OLINDA, R. A. DE; PEDRAZA, D. F. Prevalence of stunting and overweight/obesity among Brazilian children according to different epidemiological scenarios: systematic review and meta-analysis. **São Paulo Medical Journal**, São Paulo, v. 134, n. 3, p. 251–262, 2016.

TREFTS, E; GANNON, M; WASSERMAN, D. H. The liver. **Current biology: CB**, The liver, v. 27, n. 21, p. 1147-1151, 2017.

TURNER, B M. Cellular memory and the histone code. **Cell**, Cambridge, v. 111, n. 3, p. 285-291, 2002.

- WANG, H. *et al.* Maternal high-fat diet activates hepatic interleukin-4 in rat male offspring accompanied by increased eosinophil infiltration. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, Bethesda, v. 320, n. 1, p. 81–92, 2021.
- WANKHADE, U. D. *et al.* Enhanced offspring predisposition to steatohepatitis with maternal high-fat diet is associated with epigenetic and microbiome alterations. **PLOS ONE**, San Francisco, v. 12, n. 4, p. xx-xx, 2017.
- WATERLAND, R. A.; MICHELS, K. B. Epigenetic Epidemiology of the Developmental Origins Hypothesis. **Annual Review of Nutrition**, Palo Alto, v. 27, n. 1, p. 363–388, 2007.
- WELLS, J. C. K. The thrifty phenotype: An adaptation in growth or metabolism? **American Journal of Human Biology**, New York, v. 23, n. 1, p. 65–75, 2011.
- WIDMANN, M.; NIESS, A. M.; MUNZ, B. Physical Exercise and Epigenetic Modifications in Skeletal Muscle. **Sports Medicine**, Auckland, NZ, v. 49, n. 4, p. 509–523, 2019.
- WU, H.-Y. *et al.* Paternal obesity impairs hepatic gluconeogenesis of offspring by altering Igf2/H19 DNA methylation. **Molecular and Cellular Endocrinology**, Amsterdam, v. 529, p. xx-xx, 2021.
- YOON, A. *et al.* Genome-wide hepatic DNA methylation changes in high-fat diet-induced obese mice. **Nutrition Research and Practice**, Seoul, Korea, v. 11, n. 2, p. 105, 2017.
- YUSUF, S. *et al.* Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. **The Lancet**, London, v. 395, n. 10226, p. 795–808, 2020.
- ZHANG, J. *et al.* Effect of Chronic Western Diets on Non-Alcoholic Fatty Liver of Male Mice Modifying the PPAR- γ Pathway via miR-27b-5p Regulation. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 22, n. 4, p. xx-xx, 2021.
- ZHANG, Q. *et al.* Maternal Inulin Supplementation Alters Hepatic DNA Methylation Profile and Improves Glucose Metabolism in Offspring Mice. **Frontiers in Physiology**, Lausanne, v. 11, n. 70 p. xx-xx, 2020.
- ZHOU, Y. *et al.* Sex-associated preventive effects of low-dose aspirin on obesity and non-alcoholic fatty liver disease in mouse offspring with over-nutrition in utero. **Laboratory investigation: a journal of technical methods and pathology**, Baltimore, v. 99, n. 2, p. 244–259, 2019.
- ZHOU, D. *et al.* High fat diet and exercise lead to a disrupted and pathogenic DNA methylome in mouse liver. **Epigenetics**, Georgetown, v. 12, n. 1, p. 55–69, 2017.