

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

ALCOHOL-INDUCED EPIGENETIC MECHANISMS IN THE EXPRESSION OF GENES INFLUENCING SUICIDAL BEHAVIOR: FACT OR COINCIDENCE?

Resumo

O presente artigo tem como intuito lançar luz sobre um tema bastante comum em nossa sociedade, assim como em nosso mundo globalizado, a saber, a relação entre alcoolismo e suicídio. O grande número de suicídios que vêm ocorrendo atualmente pode ser considerado um problema de saúde pública. Concomitantemente, o alcoolismo tem sido evidenciado como agente precursor de diversos transtornos orgânicos e mentais, agindo como meio facilitador para comportamentos bizarros, julgamentos equivocados e atos impulsivos. A epigenética explica a possível relação entre tais eventos (comportamento suicida e alcoolismo) através da ativação de genes específicos que estariam envolvidos no processo. Pesquisas atuais podem auxiliar no tratamento de transtornos psiquiátricos graves através do estudo e emprego de psicofármacos que vão agir de forma direcionada a alvos farmacológicos específicos e até prevenir comportamentos de risco que possam culminar de forma fatal.

Palavras-chave: Suicídio, repressão epigenética, alcoolismo, metilação.

Abstract

The objective of this article was to shed light on a very common topic in our society as well as in our globalized world, namely, the relationship between suicide and alcohol. The high number of suicides currently observed

can be considered a public health problem. At the same time, alcohol abuse has been shown to precede several organic and mental disorders, acting as a facilitator of bizarre behaviors, erroneous judgments, and impulsive acts. Epigenetics explains the possible relationship between the two events (suicidal behavior and alcohol abuse) through the activation of specific genes that would be involved in the process. Current research can help improve the treatment of severe psychiatric disorders through the study and use of psychotropic drugs that will act on specific pharmacological targets or even prevent risky behaviors that may have fatal consequences.

Keywords: Suicide, epigenetic repression, alcoholism, methylation.

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 escolhas equivocadas. Em outras palavras, o álcool pode ser usado como meio facilitador ao estresse que acompanha o ato suicida¹.

O consumo de álcool vem aumentando progressivamente nas últimas décadas em diversos países, causando intoxicação, dependência, alterações bioquímicas que levam a doenças crônicas e, ainda, contribuindo para a morte por suicídio ou debilitação de

Médica. Mestranda em Ciências Sociais e Humanas Aplicadas pela Faculdade de Ciências Aplicadas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP. Especialista em Psiquiatria pela ABP. Especialista em Dependência Química pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.

indivíduos ainda jovens, em sua maioria¹. Na última edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), podemos observar a citação de que a intoxicação por álcool contribui fortemente para o comportamento suicida: segundo o documento, são maiores as taxas de suicídios completos cometidos por indivíduos alcoolizados².

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 frequentemente associados com casos de suicídio¹. Além disso, comportamentos autodestrutivos são considerados um importante problema de saúde pública em nível mundial, e também estão relacionados intimamente com o abuso de álcool e drogas³.

Uma série de fatores socioculturais, crises familiares, financeiras e pessoais, assim como influência genética, parecem estar intimamente envolvidos com atos suicidas, especialmente na população consumidora de álcool¹. A influência genética, em especial, parece estar associada ao suicídio, a partir da transmissão de genes específicos que modulam e intermediam fenômenos relacionados à neurotransmissão da serotonina (5-HT). A disfunção desse neurotransmissor está associada de forma importante tanto ao alcoolismo quanto ao comportamento suicida⁴. Finalmente, alguns mecanismos epigenéticos, em que um ou mais genes específicos são “ligados” ou “desligados”, poderiam elucidar o papel do consumo abusivo do álcool como agente ativador de genes envolvidos com o comportamento suicida.

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

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada pesquisa eletrônica nas bases de dados PubMed e SciELO, incluindo artigos publicados em línguas inglesa e portuguesa. Não foi determinado um limite de tempo para as publicações, posto que o tema é recente e apresenta um número escasso de publicações. Os seguintes termos foram utilizados na pesquisa:

epigenética, metilação do DNA, epigenoma, alcoolismo, comportamento suicida, suicídio. A partir dos resultados, de um total de mais de 20 artigos obtidos, foram selecionados 11 que apresentavam maior relevância.

RESULTADOS

Epigenética se refere ao mecanismo de interação entre a natureza e a expressão genética para explicar a etiologia de doenças complexas, especialmente transtornos mentais graves, como a esquizofrenia. Os mecanismos epigenéticos, através da metilação do DNA e da estrutura da cromatina, provocam mudanças reversíveis na expressão do gene, porém sem alterar sua sequência⁵. 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-se especulado o quanto a disfunção epigenética poderia estar associada ao desenvolvimento de transtornos psiquiátricos no espectro das psicoses⁶. A epigenética é uma regulação de várias funções do genoma, ocorrendo de forma independente da sequência do DNA.⁷

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, e sim ligando ou desligando os genes (*on* e *off*). Ao agir sobre esses 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, essas 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 descendência⁸.

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 5-HT e o 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 5-HT durante a intoxicação por etanol⁴.

A variabilidade natural dos genes envolvidos na ação do sistema serotoninérgico pode ter um efeito sobre o desenvolvimento do comportamento suicida e sobre a dependência do álcool. Particularmente, uma variante do gene do receptor de 5-HT (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 5-HT sobre o comportamento suicida de indivíduos dependentes de álcool⁴.

Os metabólitos, incluindo aqueles gerados pelo metabolismo do etanol, podem ter impacto nos estados de doença via ligação a fatores de transcrição e/ou modificação da estrutura da cromatina, alterando, assim, o padrão de expressão dos genes. Por exemplo, a atividade das enzimas envolvidas em modificações epigenéticas é influenciada pelo nível de metabólitos, tais como o dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NAD), o trifosfato de adenosina (ATP), e a S-adenosilmetionina (SAM). O consumo crônico de álcool leva a reduções significativas nos níveis de SAM, contribuindo, assim, para a 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, com impacto nos mecanismos de regulação epigenética⁹.

Tais alterações relacionadas com o metabolismo celular podem levar à modulação da regulação epigenética da expressão gênica. Uma melhor compreensão da natureza dessas mudanças epigenéticas poderá ajudar os pesquisadores a desenvolverem novos medicamentos para tratar ou pelo menos amenizar danos⁹.

Fatores ambientais, incluindo agentes tóxicos e drogas, também podem exercer efeitos nocivos, alterando padrões epigenéticos normais e levando à expressão anormal ou ao silenciamento de genes essenciais e suas proteínas codificadas. O álcool aparece rapidamente como um dos principais agentes a alterar o epigenoma de células e tecidos por todo o organismo⁸.

Vários dos estudos revisados sugerem que a redução nos níveis de BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*)

pode desempenhar um papel na neuroadaptação, levando ao uso repetitivo ou exposição crônica ao álcool, assim como ao estresse 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 os fatores genéticos envolvidos no aumento da vulnerabilidade ao estresse e ao alcoolismo estejam ligados por um mecanismo epigenético comum, que resulta na desregulação da modulação do BDNF em várias regiões do cérebro¹⁰.

Finalmente, um dos estudos demonstrou a presença do alelo rs6943555 em indivíduos que cometeram suicídio e que haviam consumido uma pequena quantidade de álcool antes da morte, assim como em indivíduos que apresentaram reações emocionais adversas após o consumo de álcool, mesmo em pequenas quantidades. Essa ligação sugere que pessoas que apresentem genotipicamente esse alelo, mesmo após consumirem pouco etanol, podem apresentar reações emocionais graves e que podem levar ao suicídio¹¹.

CONCLUSÃO

Diante dos dados obtidos, podemos concluir que o assunto pesquisado é de extrema importância para a saúde pública, para a genética e também 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 realização de estudos nesse sentido poderá abrir caminhos para estratégias em saúde pública, especialmente na prevenção do alcoolismo e, por consequência, do comportamento suicida provocado pelo abuso de álcool. A genética, por sua vez, pode se tornar uma ferramenta importante na identificação de transtornos mentais, assim como na individualização do tratamento.

Todos os artigos escolhidos mencionam a existência de genes que podem determinar o comportamento suicida conforme ativação, ou modificações que podem ocorrer ao nível do DNA celular, ou ainda mecanismos neuroquímicos decorrentes do alcoolismo, mas nenhum relacionou diretamente o alcoolismo como fator de risco

Médica. Mestranda em Ciências Sociais e Humanas Aplicadas pela Faculdade de Ciências Aplicadas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP. Especialista em Psiquiatria pela ABP. Especialista em Dependência Química pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.

para o 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.

A autora informa não haver conflitos de interesses associados à publicação deste artigo.

Fontes de financiamento inexistentes.

Correspondência: Lisandre F. Brunelli, Av. Dr. Durval Nicolau, 514, Mantiqueira, CEP 13870-000, São João da Boa Vista, SP. Tel.: (19) 3623.6622. E-mail: lisandrebrunelli.unicamp@gmail.com

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;7:1392-431.
2. American Psychiatric Association. Associated features supporting diagnosis. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013. p. 498.
3. 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;3:91-9.
4. Wrzosek M, Łukaszkiwicz J, Wrzosek M, 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;190:149-51.
5. Ekström T, Lavebratt JC, Schalling M. The importance of epigenomic studies in schizophrenia. *Epigenomics*. 2012;4:359-62.
6. Dempster EL, Pidsley R, Schalkwyk LC, Owens S, Georgiades A, Kane F, et al. Disease-associated epigenetic changes in monozygotic twins discordant for schizophrenia and bipolar disorders. *Hum Mol Genet*. 2011;20:4786-96.
7. Rutten BP, Mill J. Epigenetic mediation of environmental influences in major psychotic disorders. *Schizophr Bull*. 2009;35:1045-56.
8. Shukla SD, Zakhari S. Epigenetics-new frontier for alcohol research. *Alcohol Res*. 2013;35:1-2.
9. Zakhari S. Alcohol metabolism and epigenetics changes. *Alcohol Res*. 2013;35:6-16.
10. Moonat S, Pandey SC. Stress, epigenetics, and alcoholism. *Alcohol Res*. 2012;34:495-505.
11. Chojnicka I, Gajos K, Strawa K, Broda G, Fudalej S, Fudalej M, et al. Possible association between suicide committed under influence of ethanol and a variant in the AUTS2 gene. *PLoS One*. 2013;8:e57199.

Programa de
Benefícios

**NOVO PARCEIRO NO PROGRAMA DE
BENEFÍCIOS DA ABP: DROGA RAIA!**

Já são 16 parceiros com descontos exclusivos para associados da ABP. Confira no Portal da Psiquiatria a lista completa. www.abp.org.br

Raia
Prazer em cuidar

NOVO