INFLUÊNCIA DE TRAUMAS DOS PROGENITORES SOBRE A EPIGENÉTICA DE SEUS FILHOS: REVISÃO INTEGRATIVA



Jhonathan Rodrigues Silva[1]; Leonardo Quintiliano Alves[1]; Marcos Silva Faria[1]; Stephanie Cunha Soares[1]; Edna Messias de Freitas Santos[2]; Francielle Marques Araujo[2]

1 Discente do Curso de Medicina - Faculdade Atenas Passos/MG
2 Docente do Curso de Medicina - Faculdade Atenas Passos/MG

LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA – LAG

Artigo Original

Resumo

A exposição a traumas psicológicos dos pais e sua relação com a epigenética da prole é algo pouco concreto e está em evolução. Realizamos uma revisão da literatura original em busca de artigos que respondessem à pergunta: "O trauma dos progenitores influência na epigenética dos filhos?". Dentre 1250 artigos, três foram selecionados para esta revisão. Na análise dos artigos, foi possível encontrar uma forte associação entre o processo de metilação em regiões específicas do DNA de filhos, onde os pais haviam vivenciado situações traumatizantes, tais fatores alteraram a expressão de genes, como por exemplo o BDNF, e causaram consideráveis prejuízos no metabolismo e no desenvolvimento da prole influenciada por essas ocorrências. Concluímos que determinados traumas nos progenitores podem estar relacionados com mudanças epigenéticas na prole.

Palavras-chave*: Trauma psicológico e epigenética.*

Introdução

Buscando-se avaliar a relação de traumas psicológicos com a hereditariedade epigenética, é de suma importância entender as especificações da definição de trauma antes de dar início às observações mais aprofundadas a respeito desse assunto. O trauma pode ser definido como eventos que modificam a sucessão dos mecanismos biológicos associados à saúde do ser humano. Em sua maioria, tem como causa situações onde a vida do indivíduo está ameaçada, por exemplo, através de agressões (físicas, psicológicas ou sexuais), acidentes, desequilíbrios fisiológicos e acontecimentos históricos que variam de pequenos conflitos até guerras mundiais. De modo geral, os traumas surgem de acontecimentos pontuais de grande intensidade que marcam aquela pessoa. Porém, essa definição não é suficientemente completa, uma vez que, não explicita se o trauma é originado de um único acontecimento pontual ou se ele vem de uma série de acontecimentos que levaram o indivíduo a situação de Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT). [1]

Estudos sobre traumas psicológicos, especialmente no Brasil, ainda são limitados, ocorrendo divergências entre diferentes autores sobre os seus tipos. Alguns sugerem que o diagnóstico atual de TEPT poderia ou não contemplar todos os danos decorrentes da exposição a esses eventos traumáticos. Nesse contexto, tem-se proposto o conceito de trauma complexo como alternativa para descrever aqueles eventos traumáticos cuja exposição é múltipla, crônica e prolongada. Entretanto, outros autores acreditam que o trauma é desencadeado por um critério etiológico específico, sendo, assim, uma causa pontual, não tendo, portanto, uma cronicidade de eventos que vão desencadear esse processo danoso, como: agressões físicas e/ou vivências emocionais desagradáveis que marcam e permanecem no organismo da pessoa. [2]

A epigenética é a organização espacial e morfológica que o DNA se dispõe, estando, portanto, relacionada à forma como o material genético se compreende, excluindo relação com a sequência genética de aminoácidos. Através de seus mecanismos, ela pode alterar as regiões que são transcritas e modificar a estrutura da cromatina. Dessa forma, pode haver mudanças biológicas perduráveis no organismo do indivíduo traumatizado advindas de processos epigenéticos. Tem-se como um dos mecanismos da epigenética, a metilação. Essa consiste na adição de um grupo metil no carbono 5 na base nitrogenada citosina (ilhas

CpG), sendo assim uma mudança de natureza química. A metilação leva ao silenciamento de uma determinada região do DNA, impossibilitando a síntese de proteínas que caracterizaria sua ativação. [3]

Com a mudança ocorrida no DNA, a expressão genética estará diferente e se manifestará no indivíduo de variadas formas. Ainda, existem discussões sobre quais genes podem estar envolvidos na modulação do comportamento do ser humano. Esse é um campo que está longe de ser completamente conhecido. Porém, neste artigo pretendemos por meio de uma revisão de estudos, aproximar um pouco mais a ciência desse conhecimento que é de suma importância para entender doenças como o TEPT, que pode ter uma de suas origens na epigenética.

Objetivos

Verificar os estudos atuais sobre a relação de traumas psicológicos vividos por progenitores e as alterações epigenéticas na prole.

Metodologia

Essa revisão surgiu após a leitura e comparação de artigos e pesquisas existentes na área escolhida para o desenvolver deste. Para a escrita deste artigo foram usados como banco de dados as plataformas PubMed e SciELO. Utilizou-se como descritores “trauma and epigenetics”. Em um primeiro momento, encontrou-se 1250 artigos. Após os filtros aplicados, esse número reduziu para 18. Por fim, foram selecionados aqueles que responderam à seguinte pergunta norteadora “O trauma dos progenitores influência na epigenética dos filhos?”, sendo assim, três artigos. Também, utilizou-se a plataforma do google acadêmico, para pesquisas de conceitos e esclarecimentos dos eventos abordados neste artigo.

Os filtros usados consistem no tipo de estudo, admitindo estudos clínicos, ensaios clínicos e controlados e estudo observacional. Além disso, como critério de inclusão, permitiu-se referências nos idiomas português, espanhol e inglês, além de artigos na íntegra. Devido à grande dificuldade de encontrar artigos recentes e atualizados sobre o assunto, foi utilizado um período de tempo abrangente a todas referências usadas (1991-2021). Como critério de exclusão usou-se artigos em outros idiomas e do tipo revisão. A pesquisa foi realizada entre novembro de 2020 e junho de 2021.

Reunimos acontecimentos reais associados a trauma e epigenética, como guerras e torturas, de forma que, com o auxílio dos artigos selecionados, foi possível alcançar um olhar crítico sobre os fatos a fim de filtrar o conteúdo apresentado. Essa proposta buscou estabelecer uma comunicação entre o macroscópico representado pelo trauma e microscópico que é expresso pelas mudanças no âmbito molecular da epigenética.

Resustados

Quadro 1 - Principais pesquisas e resultados relevantes.

Estudo	Amostra	Resultados
Kertes, et al., 2017[4]	24 mães e seus recémnascidos vivos no leste da República Democrática do Congo.	Experiências maternas de trauma de guerra e estresse crônico foram associados à metilação do *BDNF* no sangue do cordão umbilical, tecido da placenta e sangue venoso materno.
Yehuda et al., 2007[6]	23 descendentes de progenitores que viveram no Holocausto com PTSD 10 descendentes de progenitores que viveram no Holocausto sem PTSD 16 filhos de pais não expostos..	A prole com PTSD parental apresentou níveis médios de cortisol mais baixos em comparação com a prole sem PTSD parental e filhos de pais não expostos. Efeito relacionado à presença de PTSD materno.

Yehuda et al., 2000[7]	35 adultos descendentes de sobreviventes do Holocausto 15 adultos saudáveis não descendentes de sobreviventes do Holocausto.	Baixos níveis de cortisol foram consideravelmente associados com PTSD nos pais e PTSD ao longo da vida nos indivíduos. Diagnóstico psiquiátrico atual diferente de PTSD foi de certa forma, mas não significativamente, ligado a níveis maiores de cortisol. Filhos com PTSD parental e PTSD ao longo da vida apresentaram níveis menores de cortisol em comparação a todos os grupos analisados.

BDNF: fator neurotrófico cerebral; PTSD: transtorno de estresse pós-traumático

Discussão

Tendo como base essa descrição do conceito de epigenética que converge para uma influência do ambiente externo na expressão do DNA, estabelecemos a relação principal que alinha esse estudo, uma vez que, embora os estudos atuais tenham divergências sobre a origem do trauma, a grande maioria, em especial os selecionados para a construção desse artigo, concordam que esse problema é advindo de uma causa extrínseca, por exemplo, uma guerra.

Fator neurotrófico cerebral

O transtorno de estresse pós-traumático ocorre por meio de alguns mecanismos. Dentre eles, pode-se citar o fator neurotrófico cerebral (brain-derived neurotrophic factor - BDNF). Esse está relacionado com a capacidade e eficiência na resposta ao estresse. [4]

Esse fator pertence à família de neurotrofinas, parte dessas são responsáveis pelo desenvolvimento correto neuronal, consistindo em proliferação e diferenciação. Assim, se associam à neuroplasticidade, que é a capacidade de responder e de se reformular diante algo novo. Portanto, através de mecanismos neurobiológicos os sinais clínicos da TEPT podem se correlacionar com o BDNF. [4]

Mais especificamente, o BDNF está relacionado à memória e ao aprendizado. Situações traumáticas, como estresse físico por imobilização, podem causar a menor expressão do BDNF no hipocampo. Esse déficit está sendo associado com a atrofia observada em indivíduos com TEPT. Vale ressaltar que toda essa correlação ainda é alvo de estudos. [4]

Dessa forma, observamos nos estudos a respeito desse assunto que a expressão de genes e de fatores genéticos como BDNF, em um período anterior ao trauma, foram divergentes em comparação a um período posterior. Seguindo essa linha, mostra-se evidente a existência de uma relação entre o estresse e determinadas modificações fisiológicas que podem ocorrer no organismo humano.

Associação entre experiências traumáticas e epigenética

A epigenética também possui como base moduladora vivências relacionadas ao ambiente, que podem modificar as condições do organismo humano, deixando mais ou menos disposto a desenvolver predisposições de comportamentos, ou até mesmo de alterações bioquímicas e fisiopatológicas. Isso não quer dizer que o indivíduo que é exposto a condições danosas para o seu organismo vá, necessariamente, ter modificações negativas em sua epigenética, mas sim, que ele poderá ter ou não uma facilitação de alterações danosas a sua genética e a de sua prole.

Estudos inovadores realizados na República do Congo, uma região devastada pela guerra, demonstraram uma maior taxa de metilação do gene BDNF em mães e em seus recém nascidos. O Congo é uma região com intensos conflitos civis com duração de décadas, atualmente esse local vive uma das maiores crises humanitárias já descritas. Existe também, uma série de atos terroristas que são marcados pela violência sexual, desigualdade socioeconômica e outras barbaridades. As modificações genéticas apresentadas por esse grupo são um forte indicador de que o trauma vivenciado por um indivíduo pode ter influência em diferentes gerações subsequentes, uma vez que, embora as crianças tenham participado do período descrito, elas não tinham plena consciência do

que acontecia, por se tratarem de recém-nascidos, e mesmo assim, sofreram modificações genéticas. [5]

A pesquisa que aborda a metilação relacionada ao trauma da guerra do Congo nas mães e recém-nascidos, conta com uma amostra de 24 mães e seus filhos. Todos esses pertencentes ao leste da República Democrática do Congo. A análise ocorreu por meio do sangue venoso materno, do sangue do cordão umbilical e de tecidos placentários. Nesses materiais, foram observados os níveis de metilação do gene BDNF em 67 ilhas CpG. Das 67 ilhas analisadas, 23 foram relacionadas ao trauma decorrente da guerra. Dessa forma, pôde-se afirmar que o trauma está diretamente ligado à mutação e à um gene chave, responsável por regular o desenvolvimento neuronal e placentário. Com relação ao cordão umbilical, a pesquisa mostrou que houve metilação decorrente do estresse materno em cinco ilhas CpG na região da ligação do fator de transcrição (TFB). [4]

Além disso, investigações sobre mudanças genéticas associadas aos traumas sofridos pelos sobreviventes do Holocausto são alvos de estudos, sendo possível que tais alterações tenham tido influência sobre a prole dos afetados por esses sofrimentos através de uma maior predisposição no desenvolvimento do TEPT, o que sugere e reforça a hipótese de que possivelmente exista uma transmissão transgeracional do trauma.

Foi evidenciado, por meio de estudos conduzidos sob condições controladas no Centro de Pesquisa Clínica Geral da Escola de Medicina Mount Sinai, que existe uma maior prevalência de TEPT, mesmo sem a exposição ao trauma, em filhos adultos de sobreviventes do Holocausto com TEPT em comparação com filhos de pais expostos ao Holocausto sem TEPT. [6]

Estudos comprovaram que o cortisol liberado em resposta ao estresse inibe outras respostas biológicas. Foi sugerido que a redução dos níveis de cortisol durante a exposição ao trauma permite uma resposta psicofísica prolongada ao estresse que facilita o desenvolvimento de TEPT. [6]

Descendentes de sobreviventes do Holocausto com TEPT apresentaram excreção urinária de cortisol média de 24 horas significativamente mais baixa do que aqueles que não foram expostos a esse trauma. [7]

Níveis mais baixos de cortisol salivar também foram observados em bebês de mães que desenvolveram TEPT em comparação com aquelas que não desenvolveram TEPT após a exposição ao colapso do World Trade Center em 11 de setembro de 2001. Sendo que foram avaliadas aquelas mães que estavam grávidas durante o incidente, especialmente aquelas que estavam no terceiro trimestre de gravidez. [8]

Os fatos acima possibilitaram observar uma modificação fisiológica ocasionada possivelmente por situações vivenciadas nas gerações anteriores. No caso das mulheres do Congo, e do atentado de 11 de setembro, o fato que possibilita a observação de tais alterações tão cedo na vida de uma prole, apoia a proposição de que os níveis de cortisol estão associados ao fator de risco de TEPT dos pais.

Conclusão

Determinados traumas podem sim serem relacionados a mudanças epigenéticas no organismo. Assim, há chance de ocorrer a transmissão dessas modificações e a prole passa a expressar esses mecanismos criando um vínculo com os traumas dos seus progenitores. Por conseguinte, infere-se que essas pessoas estão mais suscetíveis aos traumas do que outras sem tais padrões epigenéticos.

Cabe pontuar a quantidade reduzida de estudos realizados até os dias atuais acerca do tema tratado nesse artigo, o que dificulta a resolução das incógnitas existentes tanto a nível celular, quanto às consequências que refletem no cotidiano do indivíduo.

Referências

1. Polanczyk G V. Searching for the developmental origins of mental disorders. Rev Psiquiatr do Rio Gd do Sul. 2009;31(1):6–12

2. Van der Kolk BA, McFarlane AC, Weisæth L. Traumatic stress: the effects of overwhelming experience on mind, body, and society. New York: Guilford Press; 1996.

3. Freitas-Silva LR, Ortega FJG. A epigenética como nova hipótese etiológica no campo psiquiátrico contemporâneo. Physis. 2014;24(3):765–86.

4. Kertes DA, Bhatt SS, Kamin HS, Hughes DA, Rodney NC, Mulligan CJ. BNDF methylation in mothers and newborns is associated with maternal exposure to war trauma. Clin Epigenetics. 2017;9(1):1–12.

5. Coghlan B, Brennan RJ, Ngoy P, Dofara D, Otto B, Clements M, et al. Mortality in the Democratic Republic of Congo: A nationwide survey. Lancet. 2006;367(9504):44–51.

6. Yehuda R, Teicher MH, Seckl JR, Grossman RA, Morris A, Bierer LM. Parental posttraumatic stress disorder as a vulnerability factor for low cortisol trait in offspring of holocaust survivors. Arch Gen Psychiatry. 2007;64(9):1040–8.

7. Yehuda R, Bierer LM, Schmeidler J, Aferiat DH, Breslau I, Dolan S. Low cortisol and risk for PTSD in adult offspring of Holocaust survivors. Am J Psychiatry. 2000;157(8):1252–9.

8. Yehuda R, Engel SM, Brand SR, Seckl J, Marcus SM, Berkowitz GS. Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(7):4115–8.