

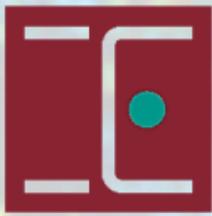
ESCOLA SUPERIOR DE
TECNOLOGIA DA SAÚDE
DE LISBOA

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA



A epigenética das infeções nosocomiais

Edna Ribeiro, MSc., PhD.



História da Epigenética

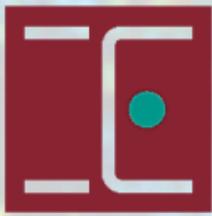
1940s – **Conrad Waddington** definiu epigenética como:

“Ramo da biologia que estuda as interações causais entre os genes e seus produtos, que originam o fenótipo”



C. Waddington

Nature Reviews | Genetics

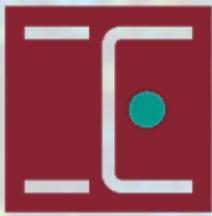


História da Epigenética

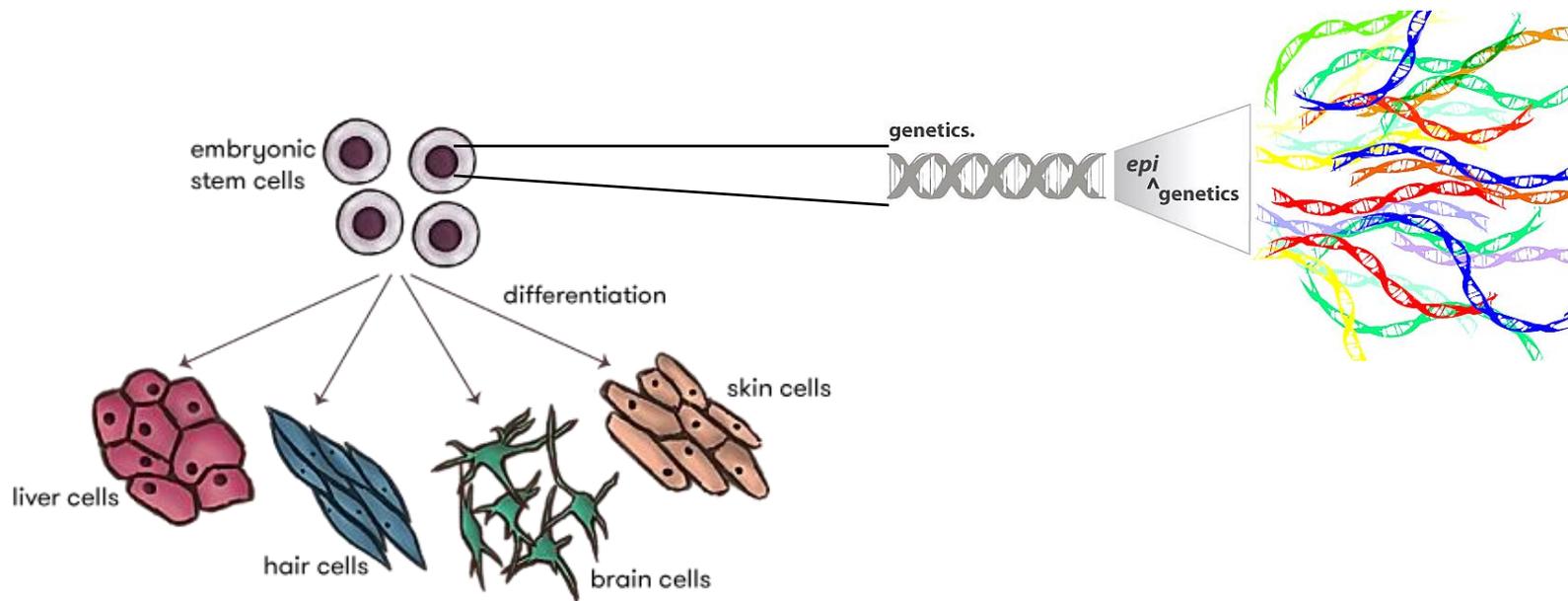
Definição de epigenética:

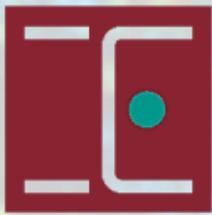
“Adaptação estrutural de regiões de cromossomas que permitem registar, sinalizar ou perpetuar estados de actividade alterados”



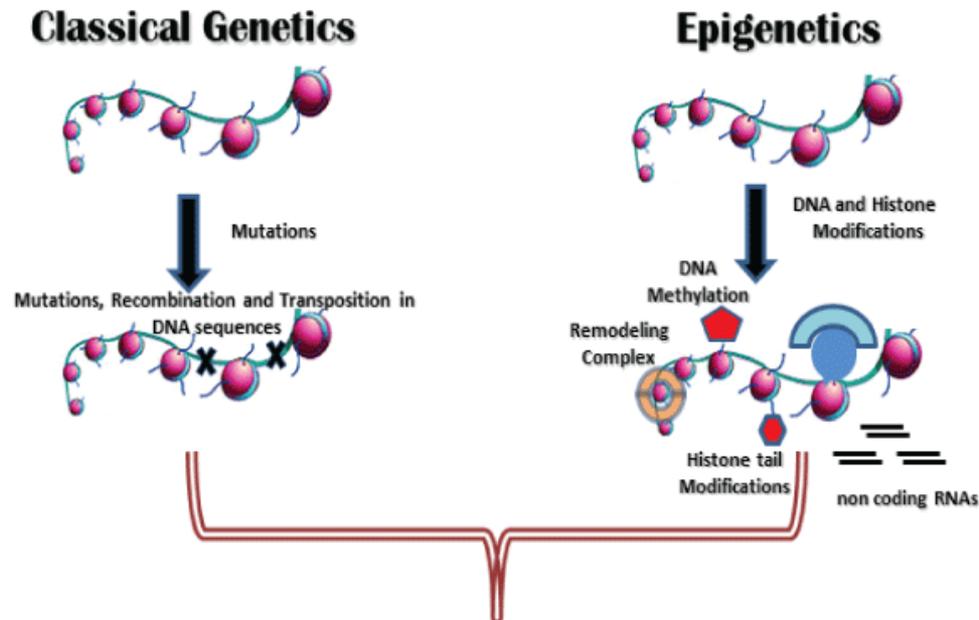


Epigenética permite a diferenciação celular em células de tecidos com a mesma informação genética através da alteração hereditária de expressão de genes ou fenótipos que não envolvem alterações na sequência de DNA

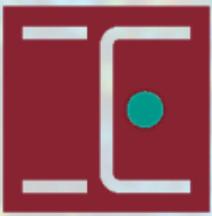




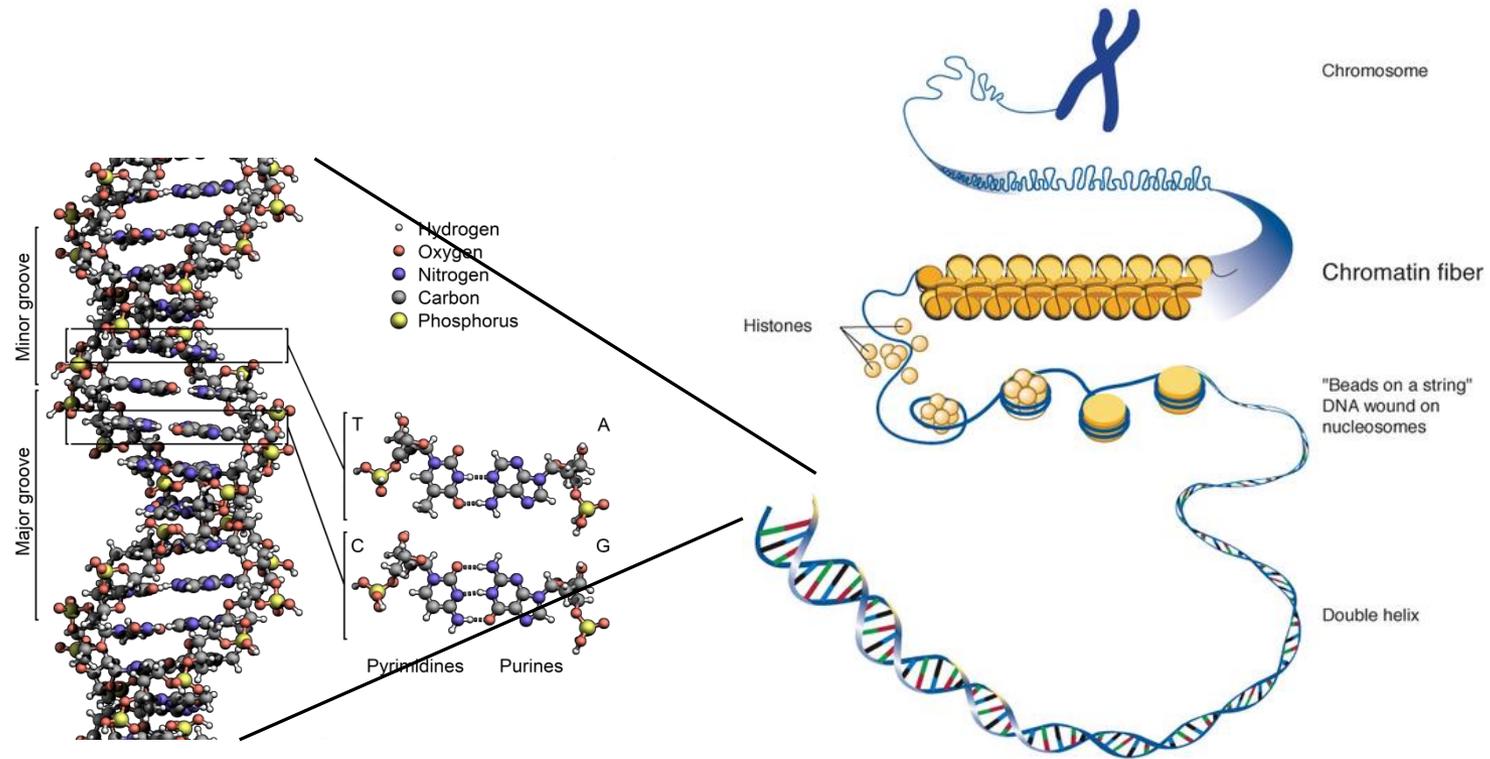
Código genético é igual em todas as células
Código epigenético é específico do tecido e do tipo de células

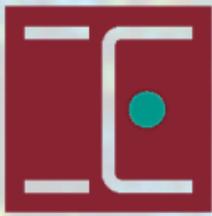


Fenótipo resultante de expressão génica por alterações da sequência de DNA (genómica) e modificações de DNA/histonas ou RNA não codificante (epigenómica)

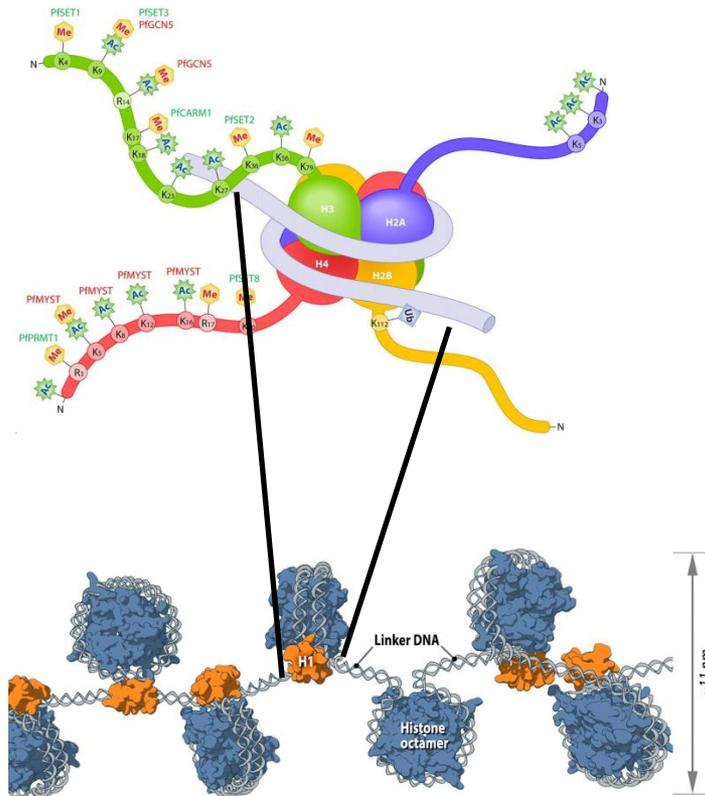


Acido Desoxirribonucleico (ADN) e Cromatina

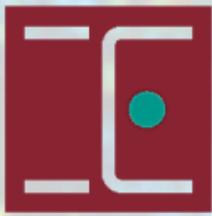




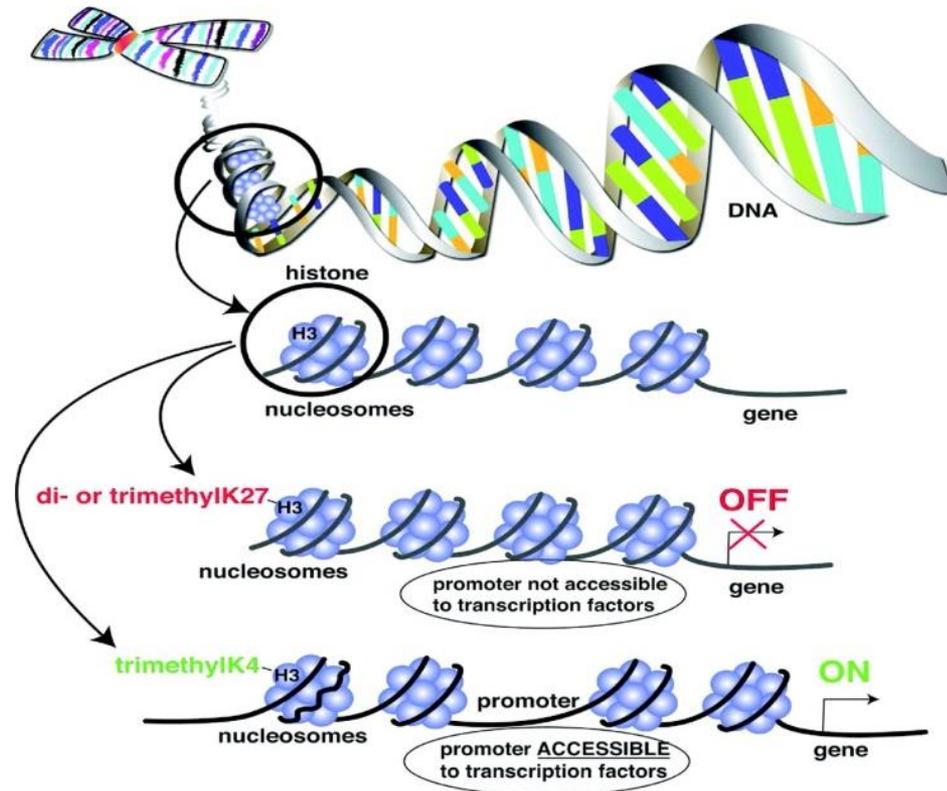
Nucleossoma



- Nucleossoma possui um domínio central proteico de 8 moléculas de histonas, sobre o qual se enrola em hélice a hélice de DNA (cerca de 1,65 voltas)
- A estabilizar cada nucleossoma encontra-se uma molécula da histona H1
 - DNA de ligação – estabelece a ligação entre nucleossomas consecutivos
- Forma-se assim uma estrutura semelhante a um “colar de pérolas”

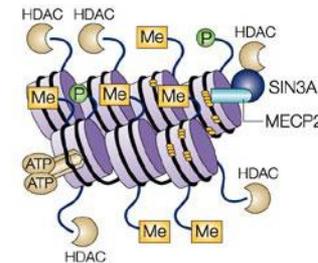


Marcas Epigenéticas

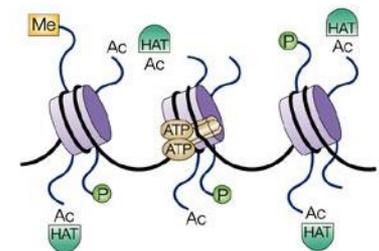


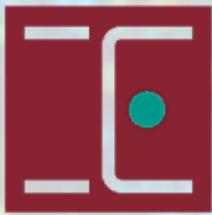
- Não alteram informação genética
- Estáveis e hereditárias
- Alteráveis
- Associadas a regulação génica (organização da cromatina)

a Closed chromatin: transcriptional repression

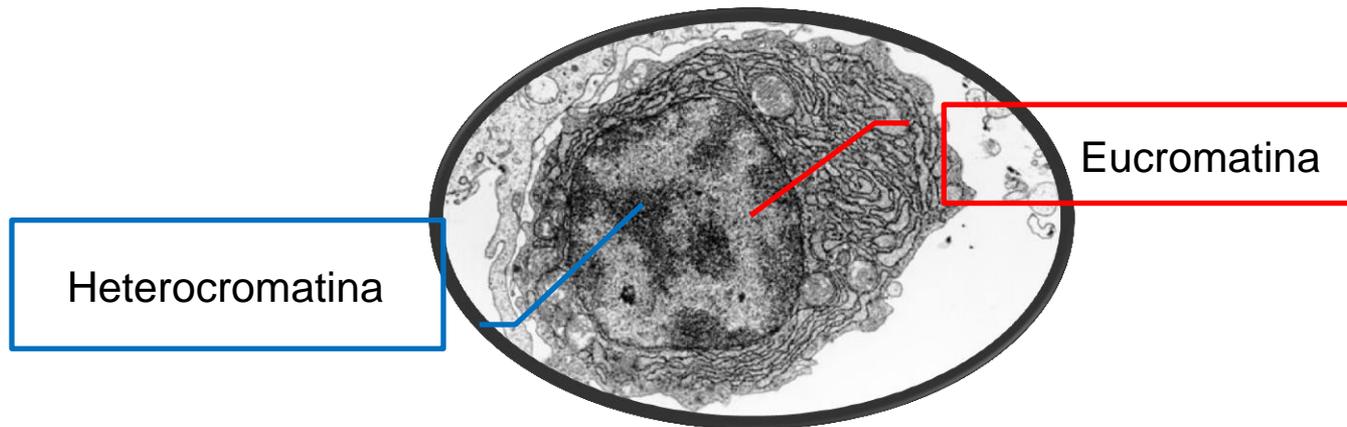
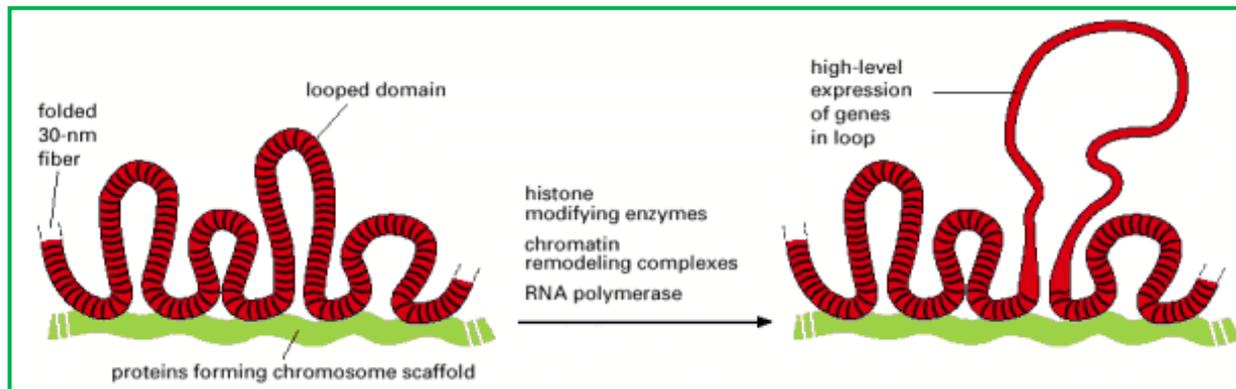


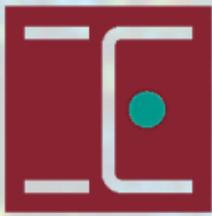
b Open chromatin: transcriptional activation





Níveis de Organização da Cromatina “Chromatin loops”



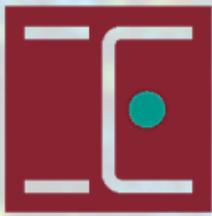


Gémeos Homozigóticos

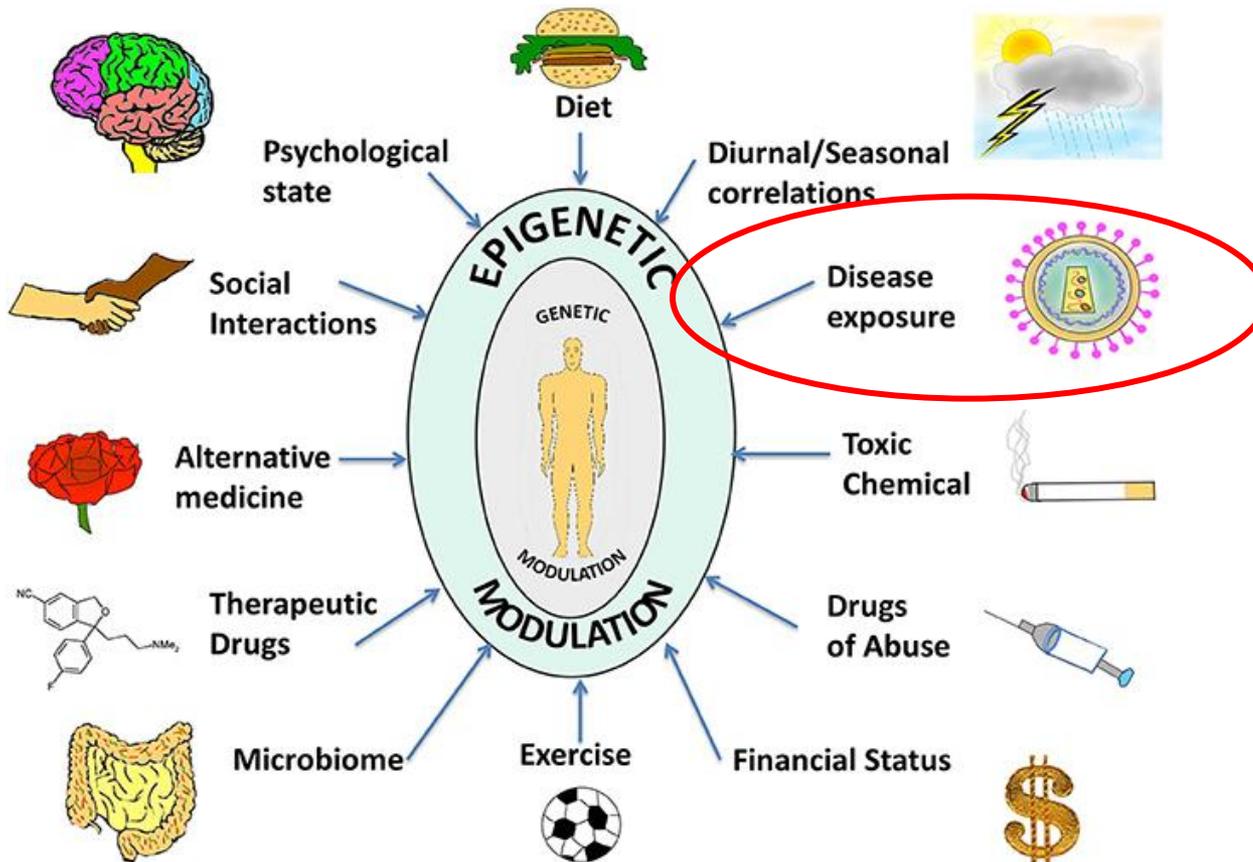
Anos

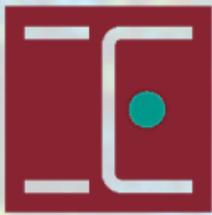


Epigenoma divergente

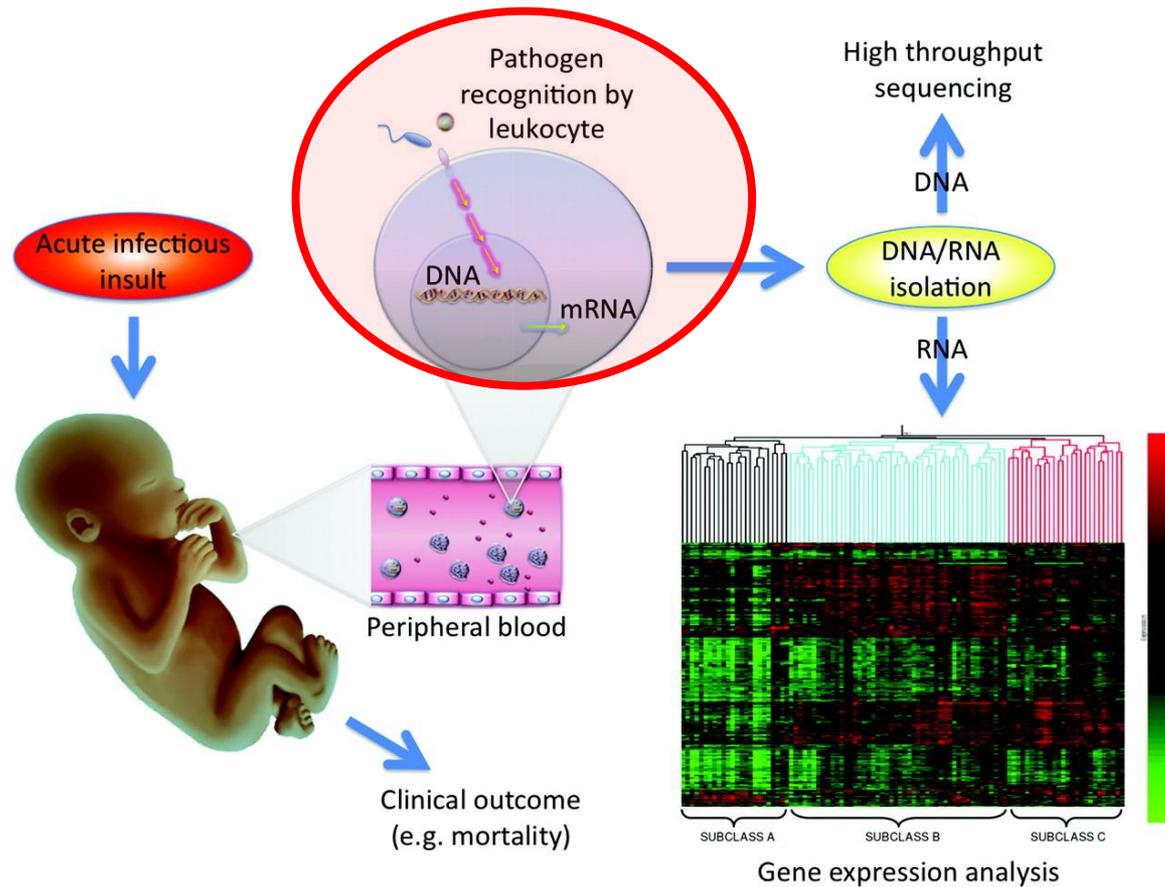


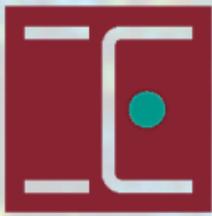
Moduladores Epigenéticos





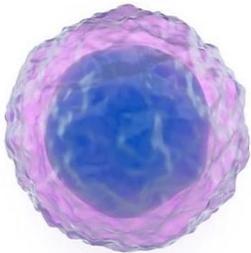
Respostas á infeção





Resposta epigenética á infeção

Análise integrativa da metilação do DNA do genoma e expressão transcricional



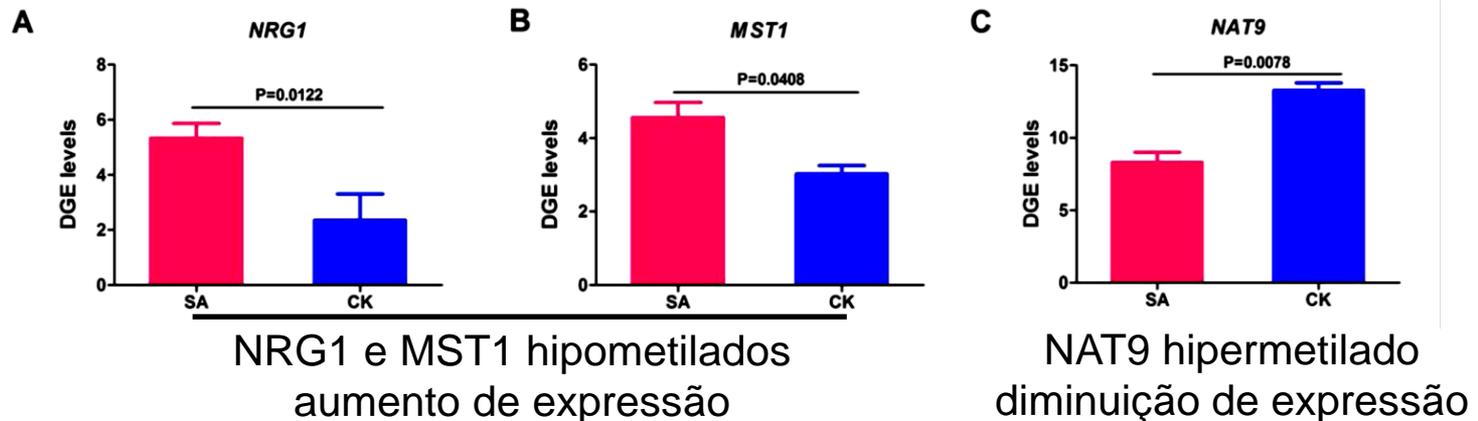
Infeção por *S. aureus*:

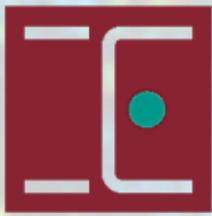
Genes hipermetilados e regulados negativamente (20,7%)

Genes hipometilados com aumento de expressão (14,3%)

Inflamação, via de sinalização ErbB e reparação dano ADN

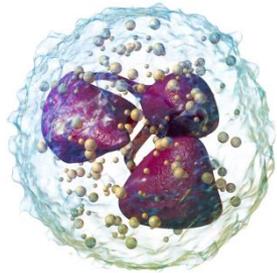
Genes associados a Inflamação





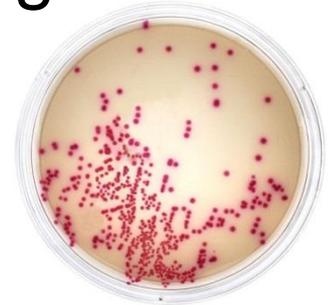
Novas abordagens terapêuticas "epidrugs".

Resistências a antibióticos *Staphylococcus aureus* (MRSA)



CCAAT/enhancer-binding protein ϵ (C/EBP ϵ)

Défice \longrightarrow Fenótipo infeccioso *S. aureus*



Modelo murino de infecção sistémica ; Sangue periférico humano

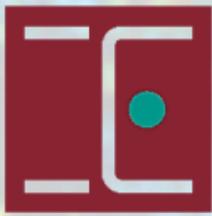
Modulador epigenético nicotinamida (vitamina B3): Inibidor de desacetilases de histonas



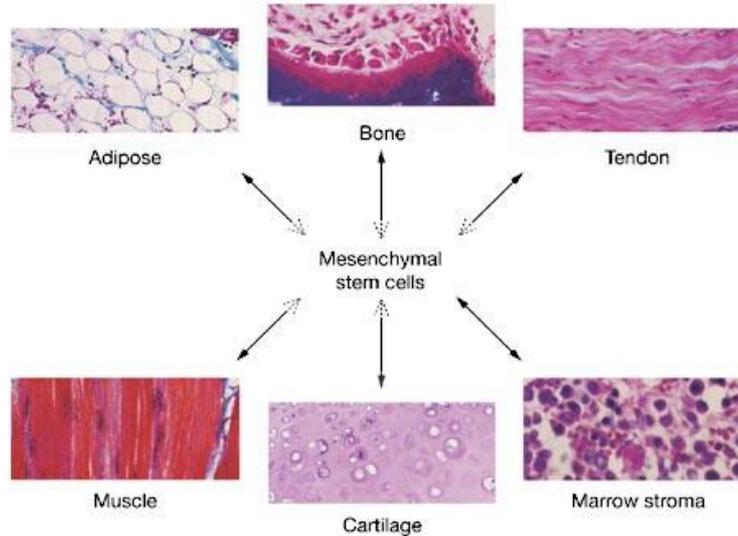
Expressão e actividade de C/EBP ϵ

Eliminação de *S. aureus* até 1000 vezes

Estimulação da imunidade inata com potencial em contexto profilático e terapêutico



Novas abordagens terapêuticas "epidrugs".



Pré-tratamento com $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Diminuição da expressão:
TLR (NR4A2)
IL-8, IL-6, $\text{TNF}\alpha$

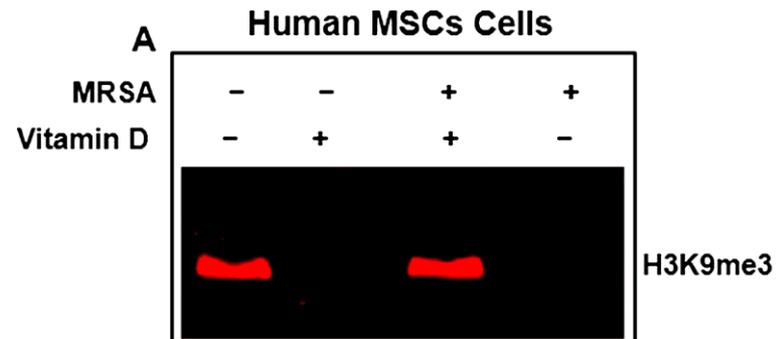


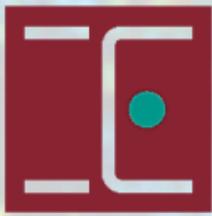
Toll like receptors (TLRs)
NR4A2

Citocinas inflamatórias
IL-8, IL-6, $\text{TNF}\alpha$

Diminuição da capacidade de diferenciação

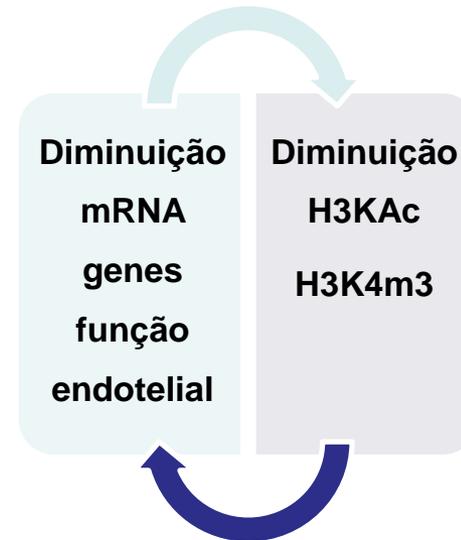
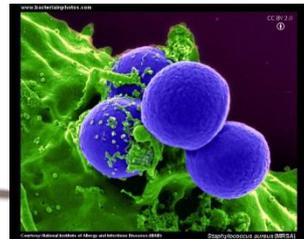
Reposição de níveis de H3K9me3:
Reprime a resposta inflamatória



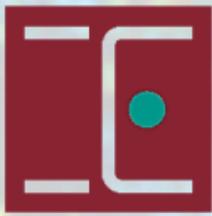


Novas abordagens terapêuticas "epidrugs".

Modelo de rato com síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (MODS) induzida através de lesão pulmonar aguda por *Staphylococcus aureus*

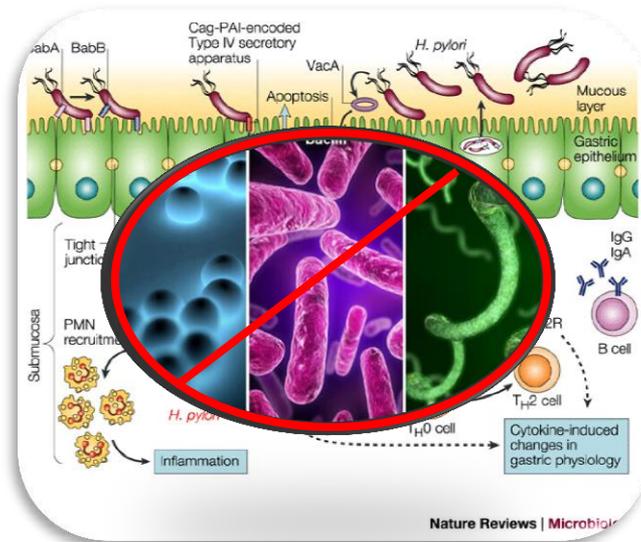


Intervenção precoce, preservando ou restaurando estas marcas epigenéticas poderiam ajudaria a preservar a integridade endotelial

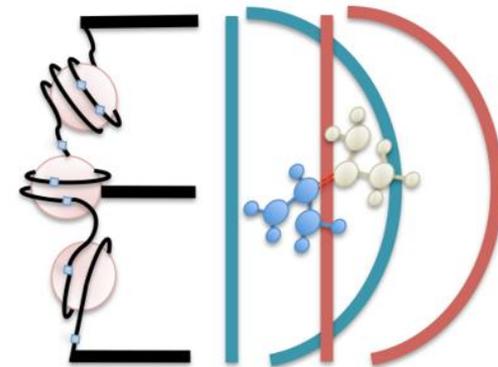


Epigenética

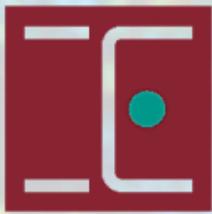
Potencial Profilático



Potencial Terapêutico



EpiDrugs Discovery



ESCOLA SUPERIOR DE
TECNOLOGIA DA SAÚDE
DE LISBOA

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

A epigenética das infeções nosocomiais

Obrigada pela atenção

Edna Ribeiro, MSc., PhD.