



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

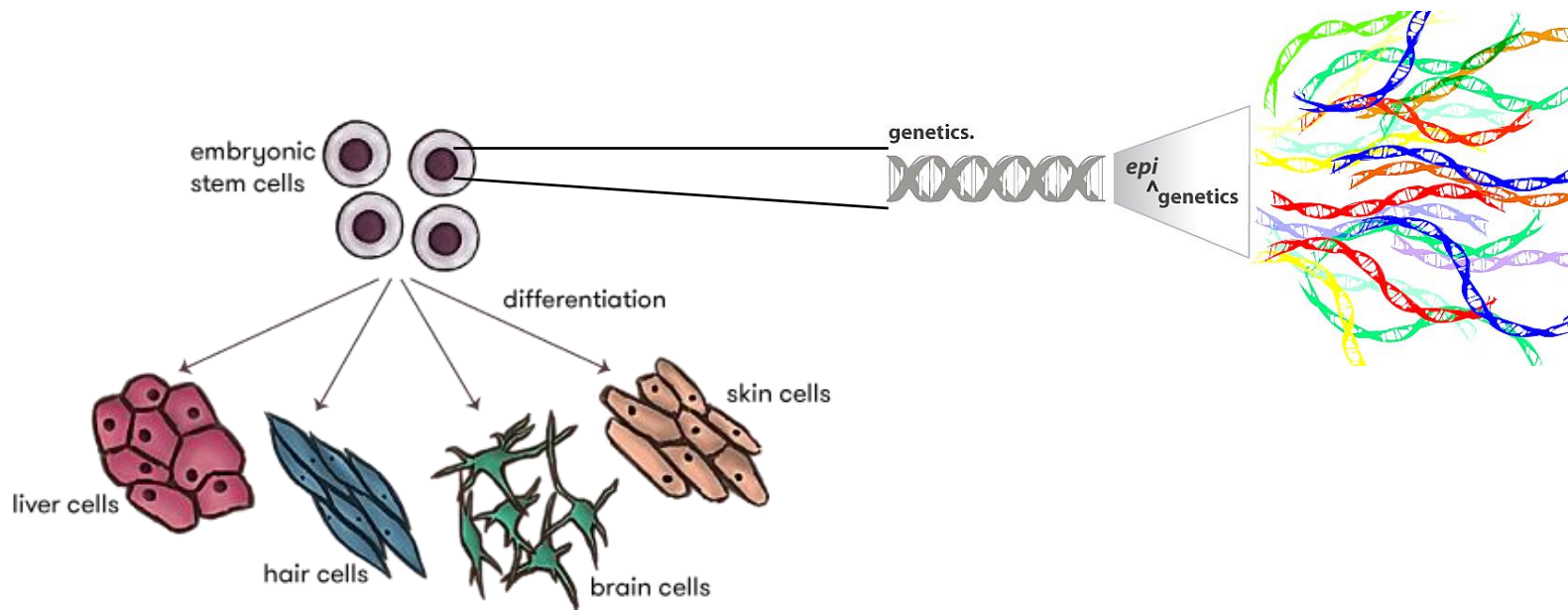
### Definição de epigenética:

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



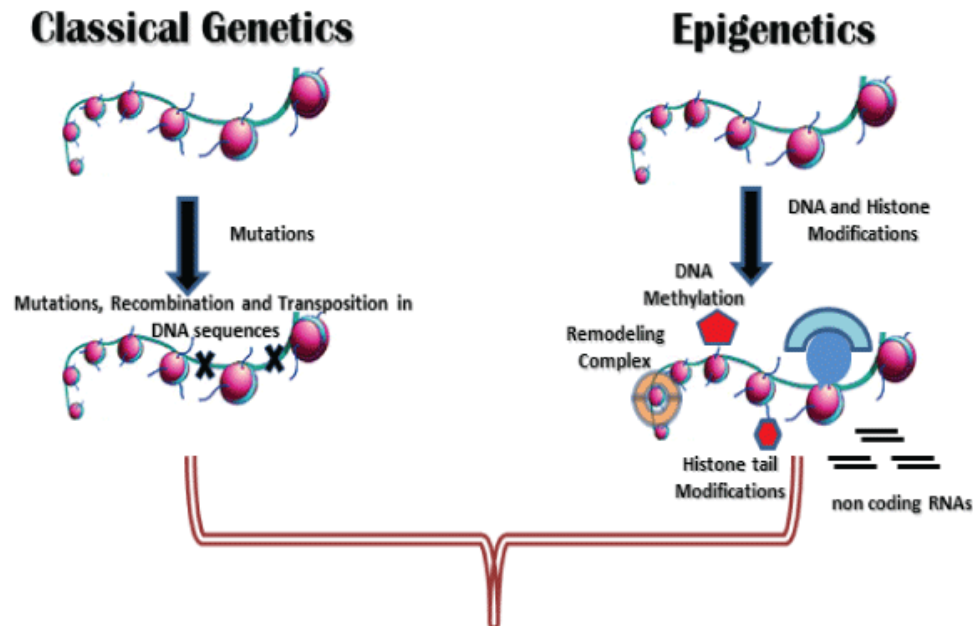


**Epigenética** permite a diferenciação celular em células de tecidos com a mesma informação genética através da alteração hereditária de expressão de genes ou fenótipos que não envolvem alterações na sequência de DNA





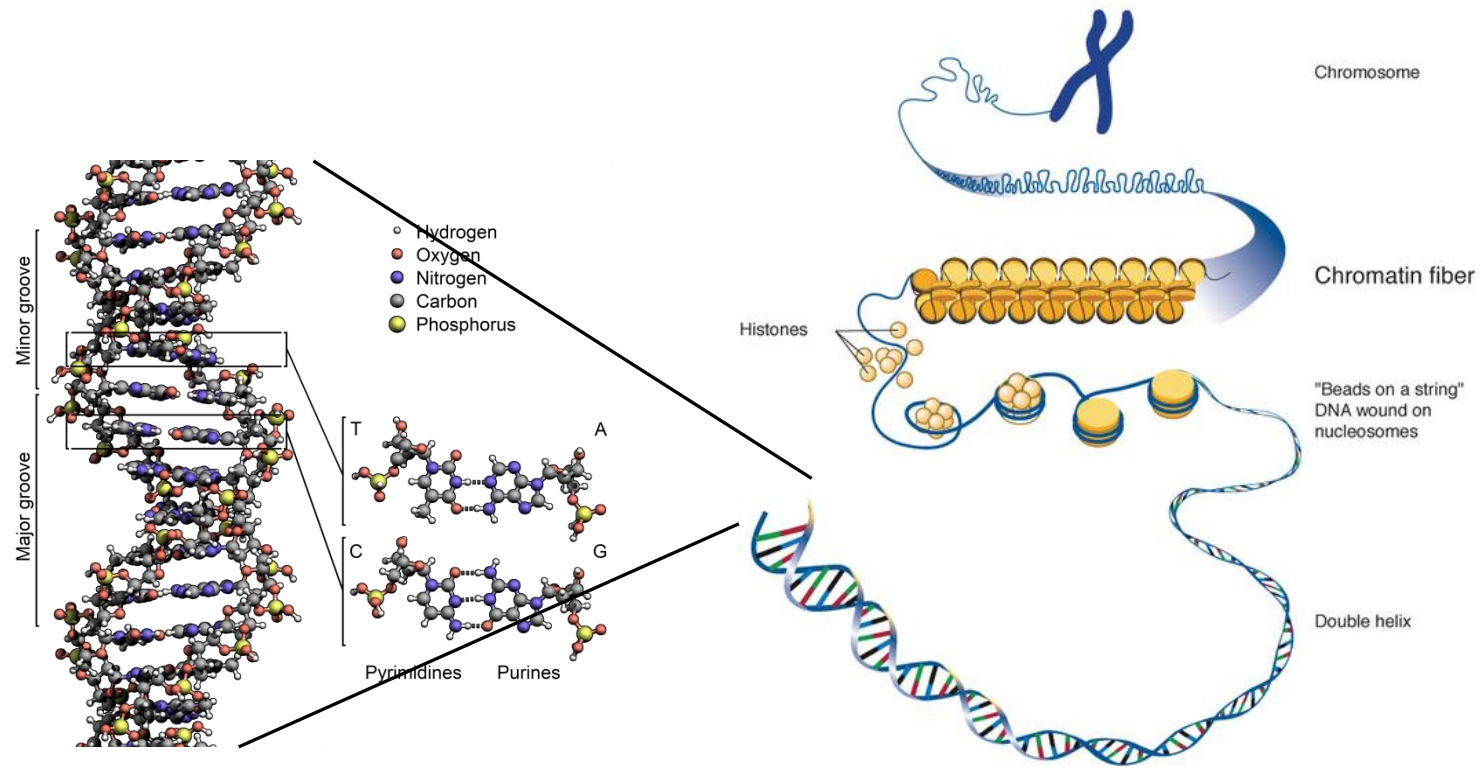
**Código genético** é igual em todas as células  
**Código epigenético** é específico do tecido e do tipo de células



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

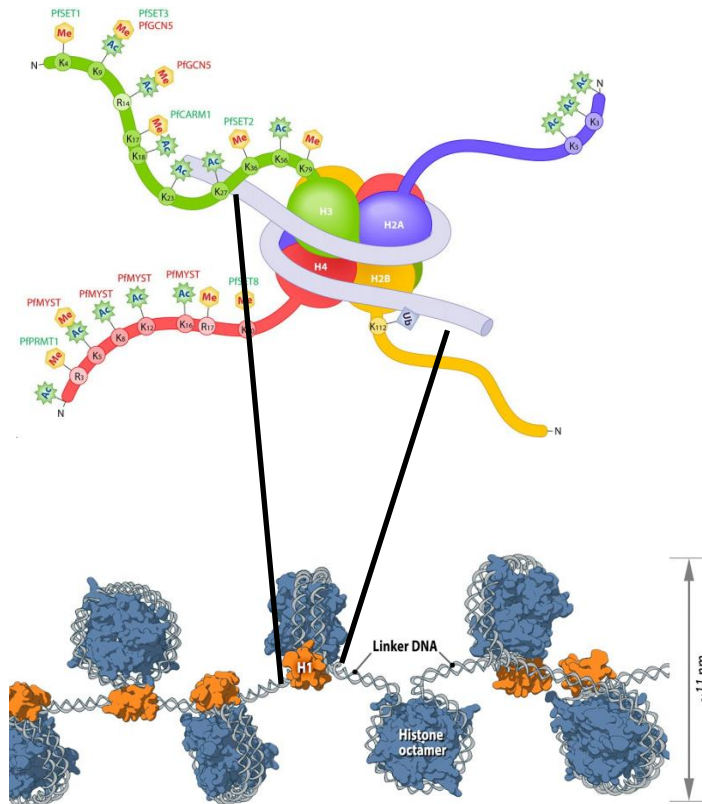


## Acido Desoxirribonucleico (ADN) e Cromatina

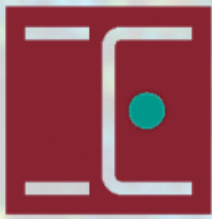




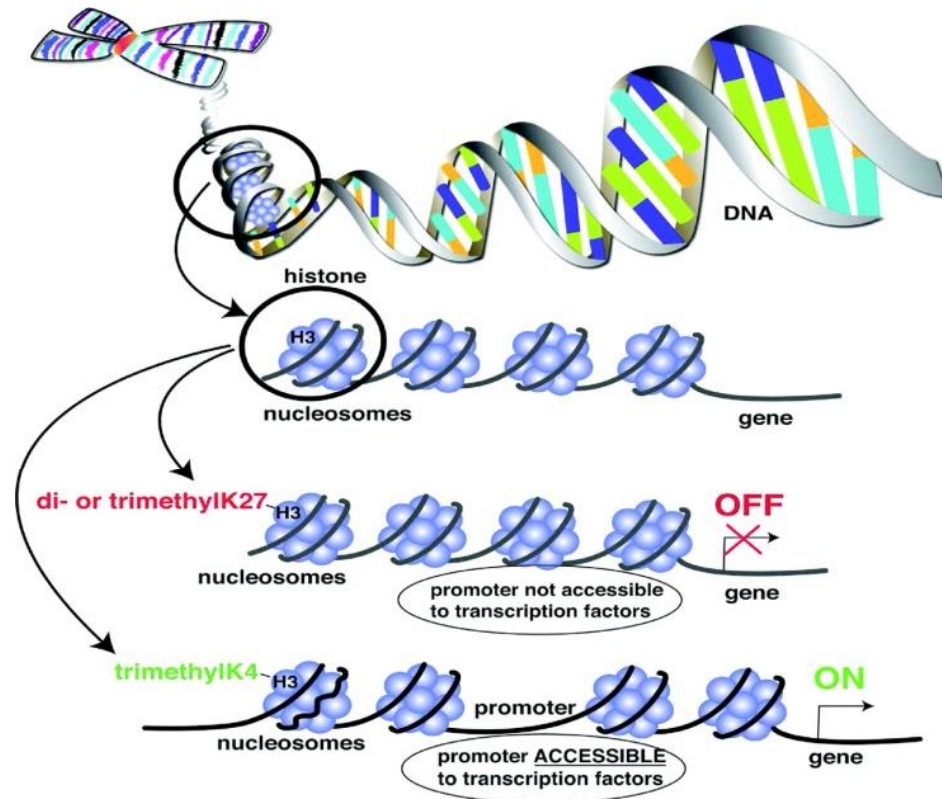
## Nucleossoma



- 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”

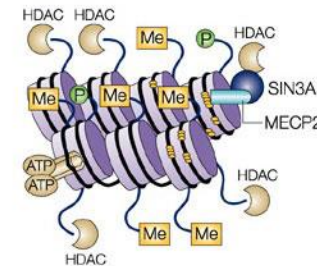


## Marcas Epigenéticas

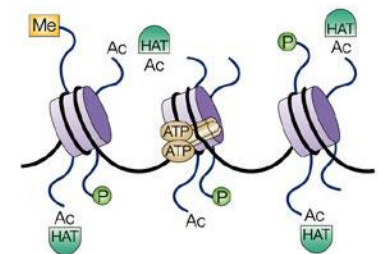


- Não alteram informação genética
- Estáveis e hereditárias
- Alteráveis
- Associadas a regulação génica (organização da cromatina)

**a** Closed chromatin: transcriptional repression



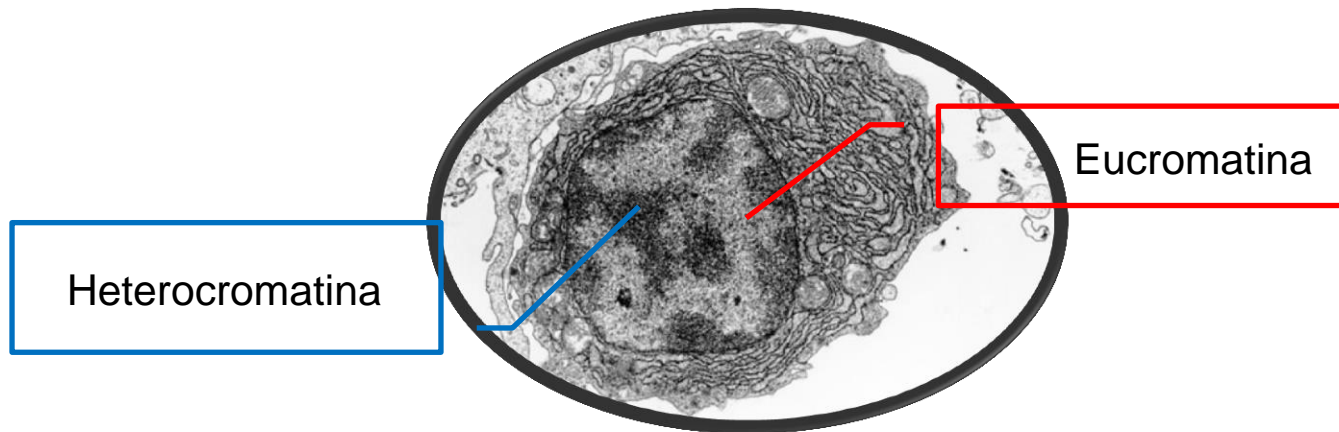
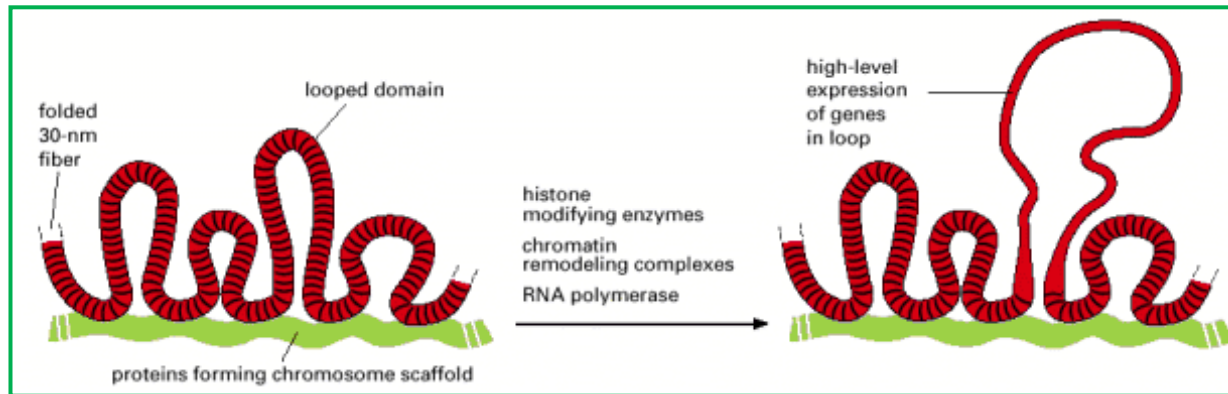
**b** Open chromatin: transcriptional activation







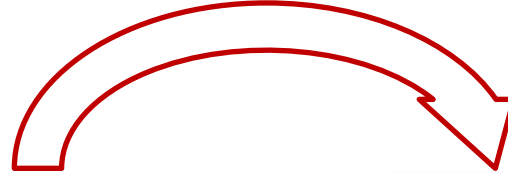
## Níveis de Organização da Cromatina “Chromatin loops”





# Gémeos Homozigóticos

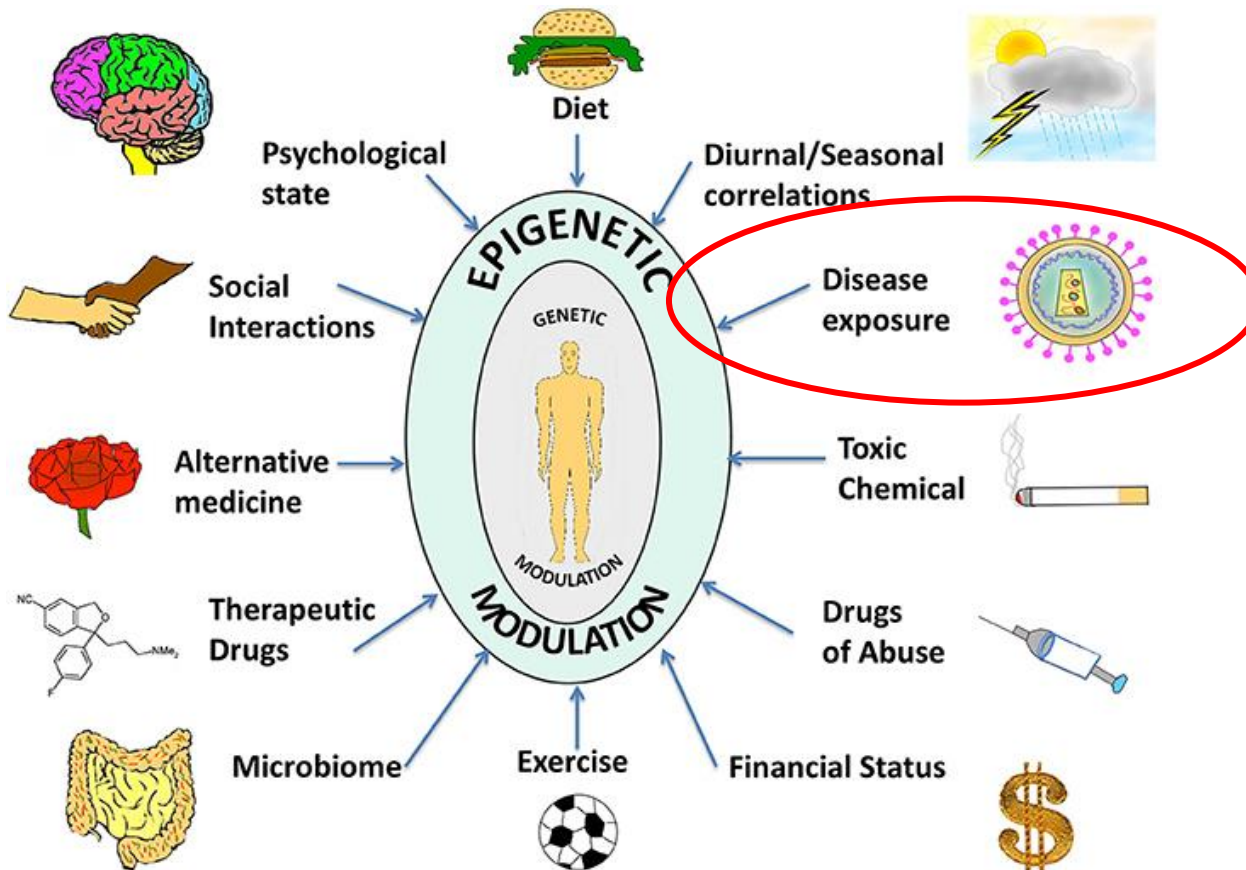
Anos



Epigenoma divergente

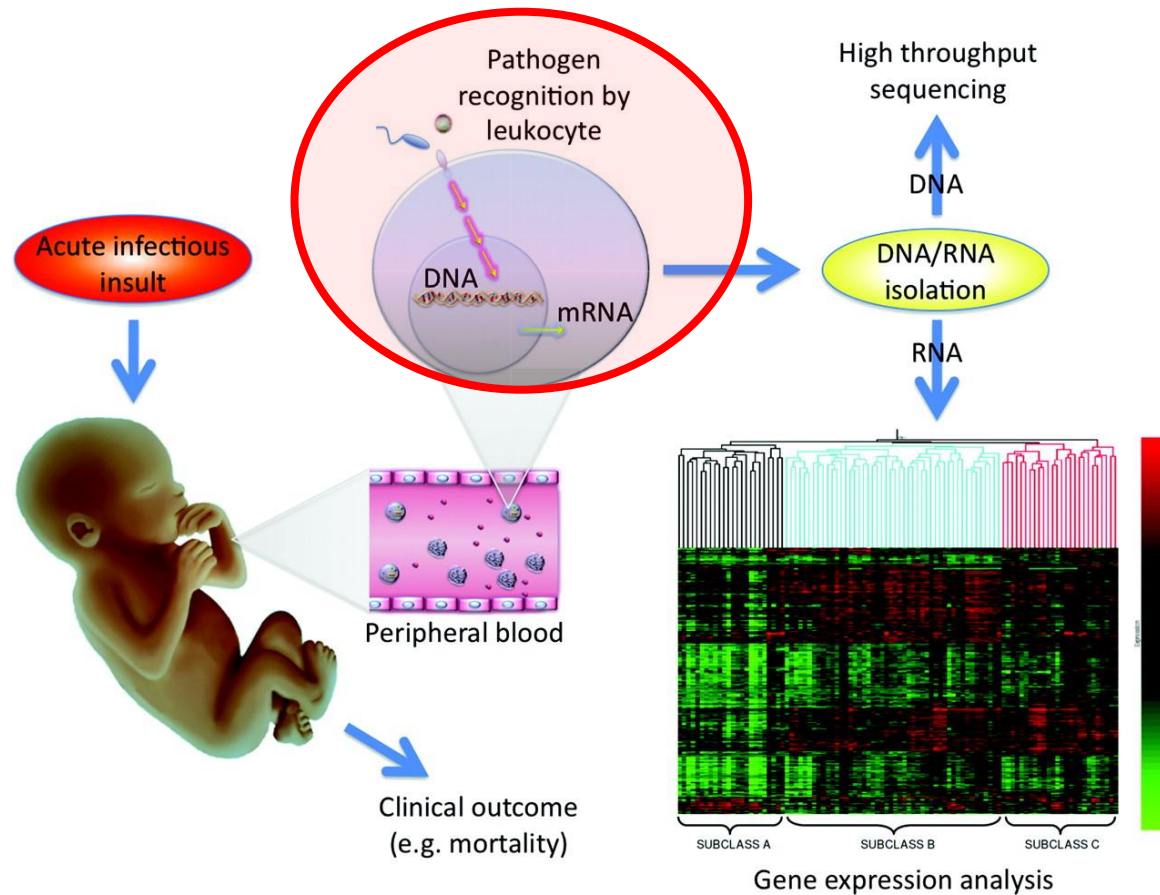


# Moduladores Epigenéticos





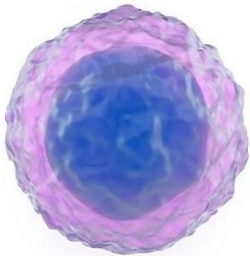
# Respostas á infeção





## Resposta epigenética á infeção

Análise integrativa da metilação do DNA do genoma e expressão transcricional



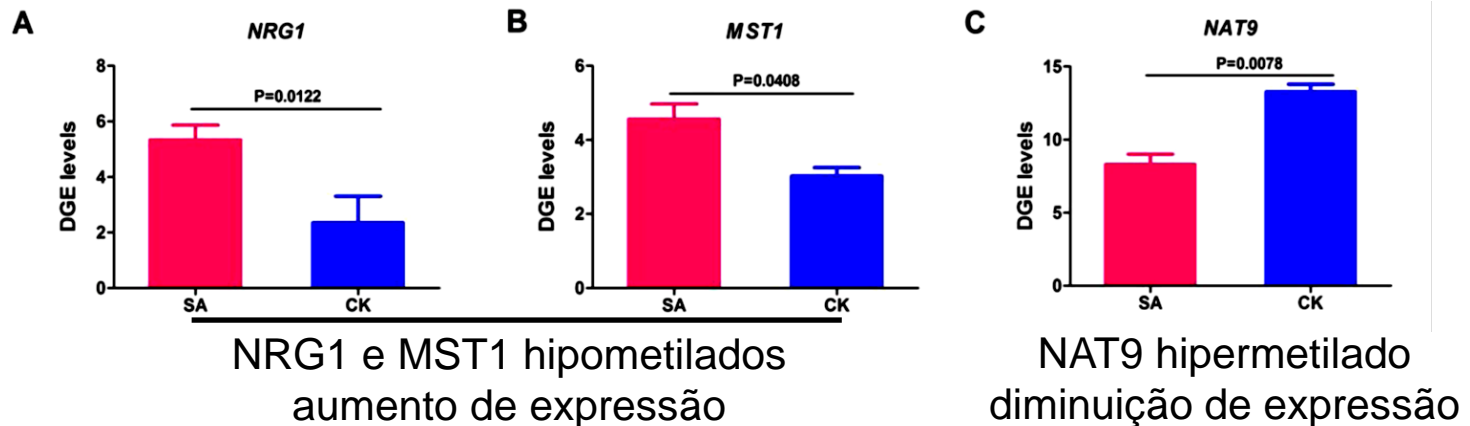
### Infeção por S. aureus:

Genes hipermetilados e regulados negativamente (20,7%)

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

Inflamação, via de sinalização ErbB e reparação dano ADN

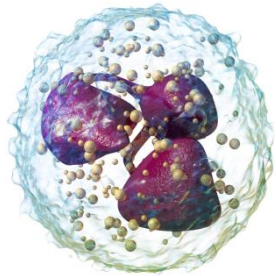
### Genes associados a Inflamação





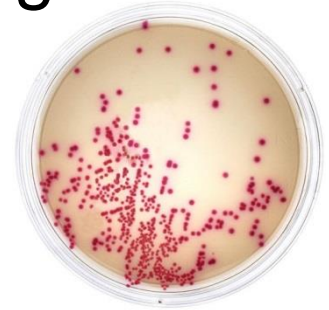
# Novas abordagens terapêuticas "epidrugs".

Resistências a antibióticos *Staphylococcus aureus* (MRSA)



CCAAT/enhancer-binding protein  $\epsilon$  (C/EBP $\epsilon$ )

Défice  $\longrightarrow$  Fenótipo infeccioso *S. aureus*



Modelo murino de infecção sistémica ; Sangue periférico humano

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



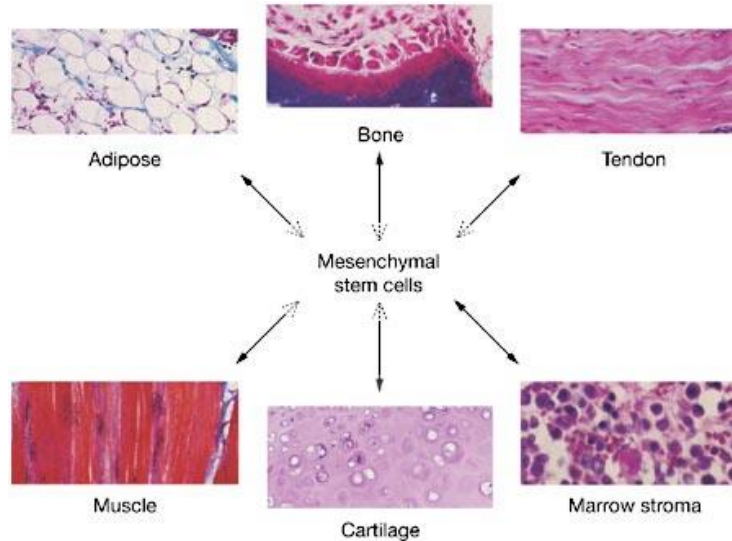
Expressão e actividade de C/EBP $\epsilon$

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  $1,25(OH)_2D_3$

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

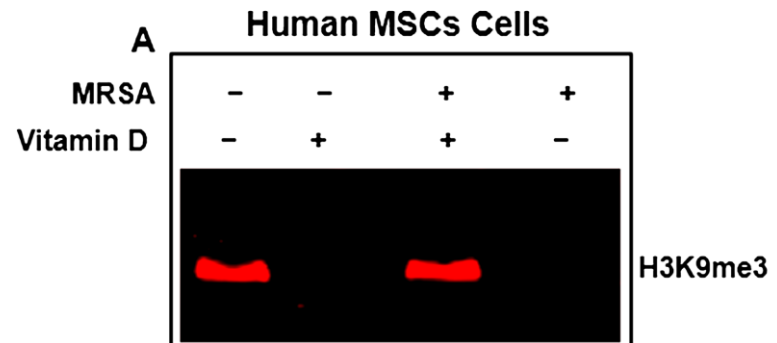


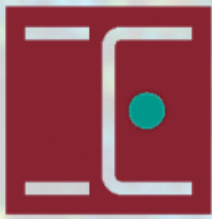
Toll like receptors (TLRs)  
NR4A2

Citocinas inflamatórias  
IL-8, IL-6, TNF $\alpha$

Diminuição da capacidade de diferenciação

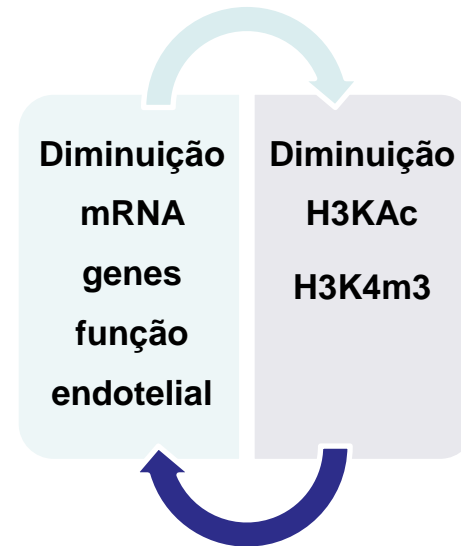
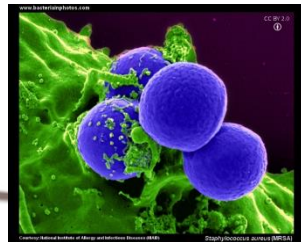
Reposição de níveis de H3K9me3:  
Reprime a resposta inflamatória





## Novas abordagens terapêuticas "epidrugs".

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



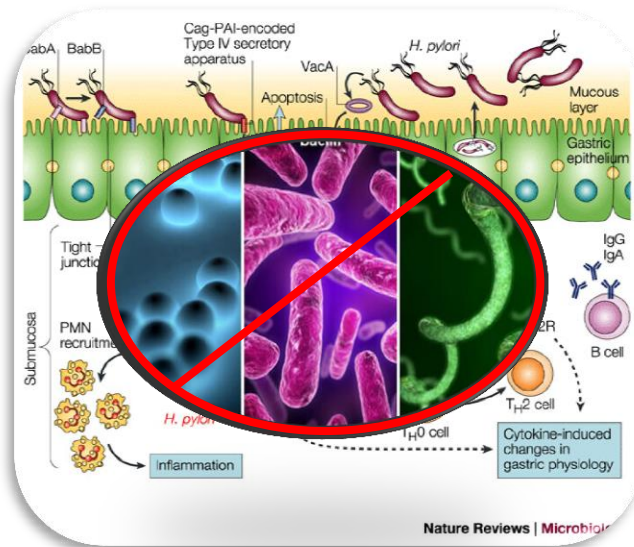
Intervenção precoce, preservando ou restaurando estas marcas epigenéticas poderiam ajudar a preservar a integridade endotelial



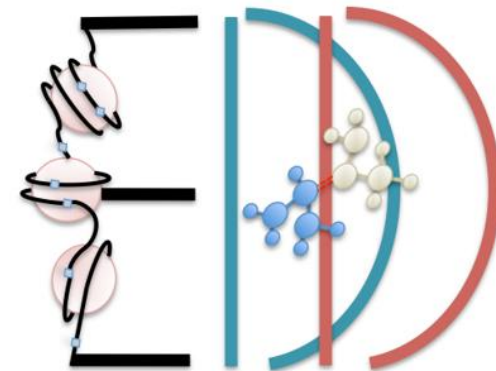


# Epigenética

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.