

Ainda não se sabe se a metilação do DNA é causa ou consequência da decrepitude. Se for a causa, abre-se a possibilidade de reverter o envelhecimento

FRANKLIN RUMJANEK

Instituto de Bioquímica Médica,
Universidade Federal do Rio de Janeiro
franklin@bioqmed.ufrj.br

A IDADE DA METILAÇÃO

Em 1996, a clonagem da ovelha Dolly tornou possível, apesar do estardalhaço, responder a uma pergunta que já estava nas mentes dos pesquisadores. Sabia-se da correlação entre a idade de um indivíduo e o tamanho de seus telômeros, estruturas existentes nas extremidades dos cromossomos (ver 'Como andam seus telômeros?', em CH 302), e por isso era importante verificar se a idade da recém-nascida Dolly corresponderia à da ovelha doadora das células que a geraram (ver 'Dolly já nasceu velha?', em CH 152).

Dolly morreu prematuramente de uma doença pulmonar progressiva, o que para alguns foi um sinal de que a ovelha, de fato, padecia de envelhecimento precoce. Embora a explicação para a morte de Dolly ainda seja debatida, é aceito hoje que o comprimento dos telômeros é, de modo geral, um indicador da idade. No entanto, em termos quantitativos, essa correlação não é ideal. O valor numérico da relação entre essas variáveis é de 0,5 – uma correlação perfeita teria valor 1. Isso significa que nem sempre o tamanho dos telômeros indica com precisão a idade. Há variações, que dependem do tipo de célula da qual é extraído o DNA para análise.

Surgiu agora outro marcador molecular de idade, e este, segundo os resultados do bioestatístico norte-americano Steve Horvath (*Genome Biology*, v. 14, R115, publicação em 21 de outubro de 2013), atinge valores de correlação entre 0,86 e 0,96. São valores tão altos que os revisores para os quais Horvath enviou o manuscrito suspeitaram de erros de cálculo e até de fraude. No entanto, o autor convenceu seus pares de que os resultados eram válidos e agora a comunidade conta com parâmetros que, ao menos potencialmente, são muito úteis e informativos.

O marcador achado por Horvath foi o grau de metilação do DNA. Esse processo ocorre naturalmente e deve-se a reações enzimáticas nas quais o radical químico metil ($-CH_3$) é acrescentado a certas re-

giões do DNA, após sua síntese. Como ocorre depois que a molécula foi sintetizada, a metilação é classificada como uma alteração epigenética (existem outros tipos de modificações epigenéticas).

Sabe-se que a metilação tem papel relevante na regulação de certos genes. Assim, um gene fortemente metilado fica silencioso, isto é, não é expresso. Isso explica por que os órgãos de um indivíduo, embora tenham DNA idêntico, são tão diferentes, na estrutura e no funcionamento. As diferenças decorrem do padrão de alterações epigenéticas de cada um. Assim, quando os pesquisadores aprenderem a ler a mensagem dessas modificações, terão dado importante passo em direção à engenharia de órgãos.

É possível que a descoberta de Horvath não esteja ligada à programação de vida das células, já que ele e sua equipe ainda não sabem se a metilação é causa ou consequência da decrepitude. Se for a causa, abre-se a possibilidade de reverter o envelhecimento por meio da inibição das alterações epigenéticas. Nesse caso, as clínicas de rejuvenescimento poderão se apoiar em ciência sólida.

Até o momento, os dados são claros e permitem fazer previsões de importância médica. Na mesma publicação, Horvath apontou que padrões anômalos de metilação (discrepantes) estão correlacionados com doenças diversas, inclusive o câncer. Níveis de metilação medidos em vários tipos de câncer pelo bioengenheiro Trey Ideker, da Universidade da Califórnia em San Diego (EUA), indicavam que as células malignas eram 40% mais velhas que os próprios doadores das amostras, o que pode fazer dessa avaliação um importante método de diagnóstico.

Tais achados podem ter aplicações em outras áreas científicas, como a genética forense. Nesse caso, a análise de amostras de tecidos deixadas no local de um crime permitirá descobrir, com alta probabilidade de acerto, a idade da pessoa que lá esteve. **CH**