

Pete Linforth/Pixabay/Divulgação



Metilações são mudanças químicas que não alteram o código do DNA, mas influenciam na expressão genética, ligando e desligando importantes proteínas

## Marcador do envelhecimento precoce

Exame com células coletadas na bochecha consegue indicar, com precisão, o desgaste progressivo do organismo causado por fatores de risco modificáveis, como tabagismo e sedentarismo. A ferramenta baseia-se em alterações químicas no DNA

» PALOMA OLIVETO

Cada pessoa envelhece de um jeito e, embora a genética tenha um papel importante no caso dos supercentenários, para a maioria dos humanos, o estilo de vida é o que mais pesa na longevidade. Um teste simples, que consiste em recolher material do interior da boca com um bastonete de algodão, promete revelar o quão próximo um ser humano está de morrer. A boa notícia é que essa informação não é determinante: os danos celulares identificados pela ferramenta podem ser revertidos, com mudanças comportamentais.

O chamado CheekAge detecta marcas epigenéticas — alterações químicas que não alteram a sequência do DNA, mas impactam no funcionamento dos genes, levando à destruição gradativa dos órgãos. Esse não é o primeiro “relógio epigenético”, como os cientistas chamam esses testes, capazes de revelar a idade biológica, com base em fatores de risco que aceleram o envelhecimento. Fumar, dormir pouco, beber muito, se alimentar mal e se estressar muito são alguns deles. Embora não mexam na sequência genética, esses agentes deixam suas marcas, que podem ser lidas por exames sofisticados e caros.

Descrito na revista *Frontiers in Aging*, o CheekAge é considerado um relógio biológico de segunda geração. O teste analisa a metilação — modificação epigenética — de células fáceis de coletar, dentro da bochecha. Os pesquisadores, de uma companhia privada de saúde norte-americana, demonstraram que o teste consegue prever, com precisão, o risco de mortalidade, mesmo quando os danos ao organismo estão em outros tecidos, que não o avaliado.

### Palavra de especialista

#### Possibilidade de prevenção

“Estudos anteriores identificaram as diferenças de metilação de DNA no sangue e desenvolveram um relógio biológico de previsão de idade”. Essa pesquisa desenvolveu seu CheekAge para identificar regiões que sofrem alterações de metilação durante o envelhecimento e, então, examinou essas regiões em uma população longitudinal. Em seguida, usou abordagens de aprendizado de máquina para identificar quais dessas regiões poderiam prever a mortalidade — examinando literalmente a sobrevivência de indivíduos em várias idades com e sem essas alterações. No entanto, o artigo não diz que o CheekAge será capaz de prever



o dia (ou mesmo o ano) em que alguém morrerá. As alterações epigenéticas são teoricamente reversíveis, então, embora seja possível usar os dados para prever

retrospectivamente quando alguém iria morrer, com base nas alterações epigenéticas que se acumularam, o teste seria útil apenas para alertar as pessoas de que elas podem estar caminhando para uma morte precoce com base nas alterações epigenéticas acumuladas. Considerando que essas alterações são resultado de escolhas de estilo de vida (fumo, ganho de peso, dieta ruim e falta de condicionamento físico) combinadas com doenças subjacentes (câncer, obesidade, diabetes), ainda não está claro se os pacientes terão mais probabilidade de mudar suas escolhas de estilo de vida quando confrontados com os dados do relógio epigenético do que quando seu médico os avisa para fazê-lo.”

Adele Murrell, professora de epigenética no Departamento de Ciências da Vida da Universidade de Bath, no Reino Unido

### Tumores

Os pesquisadores também analisaram os locais de metilação que estavam mais fortemente associados à mortalidade. Os genes próximos a essas regiões mostraram-se candidatos potenciais para impactar na expectativa de vida ou no risco de doenças relacionadas à idade. O PDZRN4, por exemplo, que reduz o risco de desenvolvimento de tumores, e o ALPK2, associado à incidência de câncer de doenças cardiovasculares em animais, estão entre eles. Outras proteínas que se destacaram já haviam sido relacionadas a osteoporose, inflamação e síndrome metabólica.

“Estudos futuros também são necessários para identificar quais outras associações além da mortalidade por todas as causas podem ser capturadas com o CheekAge”, disse Maxim Shokhirev. “Outras associações possíveis incluem a incidência de várias doenças relacionadas à idade ou a duração do período de vida saudável livre de doenças crônicas e deficiências relacionadas à idade.”

Para Dusko Ilic, professor de ciências das células-tronco na Universidade King’s College London, no Reino Unido, o “relógio bucal epigenético” é um avanço significativo nos biomarcadores de envelhecimento não invasivos. Porém, ele acredita que falar em “previsão de mortalidade” levanta preocupações éticas, “pois implica a capacidade determinística de prever a morte”, diz.

Já Shokhirev destaca que o teste não condena ninguém, mas, ao contrário, pode ajudar pacientes a levarem uma vida mais saudável, pois as alterações epigenéticas são modificáveis com alterações em hábitos. Ilic concorda: “o CheekAge pode ser entendido como uma ferramenta para avaliar a idade biológica e os riscos de saúde associados, encorajando intervenções voltadas para estender o envelhecimento saudável!”

### Pontuação

Primeiro autor do artigo, Maxim Shokhirev, que chefia o departamento de Biologia Computacional e Ciência de Dados da Tally Health, em Nova York, explica que o CheekAge foi treinado para correlacionar, em 200 mil locais do genoma, frações de metilação com uma pontuação geral de saúde e estilo de vida. O teste, portanto, detecta alterações no envelhecimento fisiológico que, somadas, apontam para o risco de mortalidade.

“Também demonstramos que locais específicos de metilação são especialmente importantes para essa correlação, revelando possíveis ligações entre genes e processos específicos e a mortalidade humana capturada pelo nosso relógio”, disse Shokhirev. “Isso implica que

um simples cotonete pode ser uma alternativa valiosa para estudar e rastrear a biologia do envelhecimento.”

Na pesquisa, os cientistas usaram dados de 1.513 pessoas nascidas nos anos de 1921 e 1936, acompanhadas ao longo da vida pelo Lothian Birth Cohorts (LBC), um estudo da Universidade de Edimburgo, na Escócia. Um dos objetivos do LBC era associar diferenças no envelhecimento cognitivo ao estilo de vida e fatores psicossociais e dados biomédicos, genéticos, epigenéticos e de imagem cerebral.

A cada três anos, os voluntários faziam uma medição da metilação em suas células sanguíneas em aproximadamente 450 mil locais do DNA. Os pesquisadores, então, utilizaram essas informações e cruzaram com dados de

mortalidade dos participantes, para determinar as mudanças epigenéticas com o risco de óbito. Em seguida, validaram as informações com o novo relógio epigenético. No artigo, eles afirmaram que o “CheekAge está significativamente associado à mortalidade em um conjunto de dados longitudinais e supera relógios de primeira geração treinados em conjuntos de dados contendo dados sanguíneos”.

Para cada variação em relação à média, o risco de mortalidade por todas as causas aumentou 21%. “O fato de que nosso relógio epigenético treinado em células da bochecha prevê a mortalidade ao medir o metilação em células sanguíneas sugere que há sinais comuns da aproximação da morte em todos os tecidos”, disse Shokhirev.

### ANIMAIS

## Quem é um bom garoto?

Quase todo tutor muda de voz ao se dirigir a seus cães. Pois essa estratégia permite que os animais entendam melhor seus comandos, segundo um estudo publicado na revista *Plos Biology* por pesquisadores da Universidade de Genebra, na Suíça. De acordo com os cientistas, o ritmo mais lento empregado nas frases como “quem quer passear” ou “pega a bolinha” corresponde às habilidades receptivas da comunicação do pet.

Eloïse Déaux, principal autora do estudo, explica que os cães respondem à fala humana, embora não consigam produzir sons semelhantes. Para entender melhor como as pessoas se comunicam com os melhores amigos, os cientistas analisaram

vocalizações de 30 cachorros. Eles também verificaram sons de 27 indivíduos, em cinco línguas, falando com outras pessoas, e de 22 humanos se dirigindo aos animais, nos mesmos idiomas. As respostas cerebrais foram avaliadas com o exame de eletroencefalografia (EEG).

O estudo mostrou que os humanos são “falantes” muito mais rápidos do que os cães, com uma taxa de quatro sílabas por segundo, em média. Os cachorros latem, rosnam, ladram e choram à velocidade de duas vocalizações por segundo.

### Frequência

Ao se comunicar com os cães, os

humanos desaceleraram sua fala para três sílabas por segundo. Sinais de EEG de pessoas e cachorros mostraram que as respostas neurais dos animais são focadas em ritmos da frequência delta. Já as reações humanas concentram-se nas zonas mais rápidas (teta).

Os autores sugerem que humanos e cães têm sistemas de processamento vocal diferentes, e que desacelerar nossa fala ao nos dirigir aos animais de estimação pode ter ajudado a nos conectar melhor com eles. “O que é ainda mais interessante é que, embora os cães usem ritmo lento para processar a fala, eles precisam de conteúdo e prosódia para compreendê-la com sucesso”, escreveram.

Reprodução/Freepik



Cães têm capacidade média de compreensão de quatro sílabas por segundo