ISSN: 2594-6153

Polimorfismos do gene do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e doenças cardiovasculares em comunidades ribeirinhas amazonicas expostas ao mercúrio (Hg) via dieta

Jennifer Barbosa dos Santos, Paloma Kachel Gusso Choueri

Universidade Santa Cecilia (UNISANTA), Santos-SP, Brasil
E-mail: jenniferbarbosadossantos@yahoo.com.br

Resumo: O óxido nítrico (ON) é um potente vasodilatator com múltiplos efeitos protetores envolvidos na regulação das funções cardiovasculares. Fatores ambientais, como exposição ao mercúrio (Hg) e polimorfismos no gene eNOS (endothelial NO synthase) podem aumentar o risco de dano cardiovascular. Assim, espera-se que os resultados obtidos através da revisão da literatura auxiliem a compreender os mecanismos moleculares relacionados ao risco de doenças cardiovasculares através da exposição ao Hg, bem como a sua modulação associada aos polimorfismos e a concentração de ON.

Palavras-chaves: Amazônia, doenças cardiovasculares, polimorfismos; eNOS, dieta

Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene and cardiovascular diseases in Amazonian riverside communities exposed to mercury (Hg) via diet

Abstract: Nitric oxide (NO) is a potent vasodilator with multiple protective effects involved in the regulation of cardiovascular functions. Environmental factors such as exposure to mercury (Hg) and polymorphisms in the eNOS gene (endothelial NO synthase) may increase the risk of cardiovascular damage. Thus, it is expected that the results obtained through the literature review will help to understand the molecular mechanisms related to the risk of cardiovascular diseases through exposure to Hg, as well as its modulation associated with polymorphisms and NO concentration.

Keywords: Amazon, cardiovascular diseases, polymorphisms; eNOS, diet.

Introdução

Diversos estudos apontam a ocorrência de exposição ambiental ao mercúrio (Hg) na Amazônia Brasileira, principalmente ao metilmercúrio (MeHg) através da ingestão de peixes[3]. O peixe serve como principal fonte de proteína para as comunidades ribeirinhas da região amazônica [14]. Estudos anteriores indicaram que os solos da Amazônia constituem grandes reservatórios naturais de Hg que liberam quantidades substanciais de metal nos ecossistemas aquáticos através da erosão e lixiviação do solo, além disso, esse aporte tem crescido consideravelmente após os inúmeros garimpos que foram instalados a região. Uma vez no sistema aquático, o Hg é metilado por bactérias e, em seguida, chega à cadeia alimentar [13].

ISSN: 2594-6153

Existe uma associação entre exposição de Hg através de consumo de peixes e desenvolvimento de problemas cardíacos, principalmente infarto do miocárdio, doenças coronárias e ateroscleroses [5]. Estudos com modelos animais sugerem uma associação entre a exposição ao MeHg e alteração na síntese de ácido nítrico (ON) [6]. ON é uma molécula altamente reativa produzida pelas células endoteliais e plaquetas pelo eNOS [12] Esta molécula exerce diversos efeitos protetivos para manter a homeostase cardiovascular. Diversos estudos indicam uma correlação entre polimorfismos do gene eNOS e doenças cardiovasculares envolvendo a redução de ON [4]. Neste sentido, dois polimorfismos vêm sendo estudados. O polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) na região promotora do gene eNOS (t-786C) é é clinicamente importante porque esse SNP reduz a atividade do promotor em 50% [15]. O polimorfismo Glu298Asp é muito associado a doenças cardiovasculares[12]. Esses dois polimorfismos aparentam afetar a resposta do endotélio vascular e concentrações de NO no plasma[7,8]. A exposição ao Hg pode diminuir a concentração de NO no plasma e variações do gene eNOS podem aumentar o risco de doenças cardiovasculares.

Objetivo

O objetivo deste trabalho é avaliar através de revisão bibliográfica a incidência de doenças cardiovasculares devido a polimorfismos Glu298Asp e t-786C do gene eNOS bem como os efeitos da concentração de ON em indivíduos expostos ao MeHG através da dieta de pescados.

Materiais e métodos

Este estudo foi realizado através de uma revisão narrativa, usado como termos para a busca: polimorfismos no, eNOS, contaminação por Hg, Amazonia e doenças cardiovasculares. A busca foi realizada nas bases de dados Pub-med, Scielo e Google Scholar e como critério de busca considerou-se trabalhos publicados nos últimos 16 anos (2006, á 2022) em português e em Inglês e que foram publicado em revistas com alto impacto científico.

ISSN: 2594-6153

Resultados e discussão

Foram encontrados o total de 355 estudos somando as bases de dados, destes estudos, 13 foram incluídos nesta revisão. Como principais achados, percebe-se que tem crescido a contaminação por MeHg nas comunidades residentes próximas das áreas de extração de minérios, ou de rios próximos, isso devido a exposição via alimentar, pois a população local acaba consumindo peixes de águas contaminadas por esse metal [10].

Esses peixes passam por um processo de bioacumulação e biomagnificação ao longo da cadeia alimentar e dentre as formas que o mercúrio se apresenta, o metilmercúrio (MeHg) é considerado o mais toxico visto que é estável apresentando sua meia-vida biológica aumentada por conta da sua capacidade de atravessar membranas [14,8]

Dentre os resultados encontrados é possível observar que devido as comunidades ribeirinhas estarem em constante exposição ao metilmercúrio na região amazônica, principalmente via consumo de peixes contaminados esse metal, estes indivíduos acabam por aumentar o risco de desenvolver uma das doenças associadas ao sistema cardiovascular[10]. Observou-se também, que a literatura demonstra que a maioria dos diagnósticos de doenças cardiovasculares estão relacionados a disfunções na produção de NO, regulada por alteração e expressão em eNos. O gene que codifica eNos está localizado em 7q35-36, sendo que os estudos apontam para a existência de aproximadamente 20 polimorfismos em eNOS, entre estas variantes se observa associação com doenças cardiovasculares, dentre elas a Hipertensão arterial e Infarto do miocárdio [10].

Conclusão

Embora a maioria dos estudos apontem para uma relação direta entre consumo de pescado e contaminação por metilmercúrio, poucos são os estudos que buscam relacionar esta contaminação com a presença de doenças cárdio vasculares. Sendo assim, fica evidente a necessidade de mais estudos que sejam voltados para o estabelecimento de tais relações, a fim de entender melhor como os polimorfismos do gene eNOS podem modular o risco de doenças cardiovasculares em indivíduos expostos ao Hg.

Referências

ISSN: 2594-6153

1. Barbosa, F. et al. Clinical evidence for lead-induced inhibition of nitric oxide formation. **Archives of Toxicology**, v. 80, n. 12, p. 811–816, 2006.
2. BARBOSA, F. et al. eNOS genotype-dependent correlation between whole blood lead and plasma nitric oxide products concentrations. **Nitric Oxide**, v. 14, n. 1, p. 58–64, fev. 2006.
3. BarceloS, G. R. M. et al. Evaluation of glutathione s-transferase GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and methylmercury metabolism in an exposed amazon population**. Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues**, 2012. Batista, B. L. et al. Reference concentrations for trace elements in urine for the brazilian population based on q-ICP-MS with a simple dilute-and-shoot procedure. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, n. 8, p. 1406–1413, 2009.
4. Çengel, A.; Sahinarslan,A . Nitric oxide and cardiovascular system. **Endothelium**, p. 364–368, 2006.
5. Choi, A. L. et al. Methylmercury exposure and adverse cardiovascular effects in Faroese Whaling men. **Environmental Health Perspectives**, v. 117, n. 3, p. 367–372, 2009.
6. Grotto, D. et al. Low level and sub-chronic exposure to methylmercury induces hypertension in rats: Nitric oxide depletion and oxidative damage as possible mechanisms. **Archives of Toxicology**, v. 83, n. 7, p. 653–662, 2009.
7. Leeson, C. P. M. et al. Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism interacts with environmental and dietary factors to influence endothelial function. **Circulation Research**, v. 90, n. 11, p. 1153–1158, 2002.
8. Metzger, I. F. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene haplotypes associated with circulating concentrations of nitric oxide products in healthy men. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 15, n. 8, p. 565–570, 2005.
9. Ginsberg G, Smolenski S, Hattis D, Guyton KZ, Johns DO, Sonawane B. Genetic **Polymorphism in Glutathione Transferases (GST): Population distribution of GSTM1, T1, and P1 conjugating activity. J Toxicol Environ Health B Crit Rev**. 2009;12(5-6):389-439. doi: 10.1080/10937400903158375. PMID: 20183528.
10. MARCO, Katia Cristina de. **Avaliação da interação entre os polimorfismos da Óxido Nítrico Sintase Endotelial (eNOS) e a biodisponibilidade sistêmica do óxido**

ISSN: 2594-6153

nítrico em indivíduos expostos a mercúrio. 2010. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

11. Costa Junior, José Maria Farah et al. **Análise das manifestações emocionais e motoras de ribeirinhos expostos ao mercúrio na Amazônia. 2016.**
12. Casas, J. P. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: A HuGE review. **American Journal of Epidemiology**, v. 164, n. 10, p. 921–935, 2006.
13. Passos, C. J. S.; Mergler, D. Human mercury exposure and adverse health effects in the Amazon: A review. **Cadernos de Saude Publica**, v. 24, n. SUPPL.4, p. 503–520, 2008.
14. Passos, C. J. S. et al. Daily mercury intake in fish-eating populations in the Brazilian Amazon. **Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology**, v. 18, n. 1, p. 76–87, 2008.
15. Nakayama, T.O. Gene da prostaciclina sintase: polimorfismos genéticos e prevenção de algumas doenças cardiovasculares. **Química Medicinal Atual - Agentes Cardiovasculares e Hematológicos**, v. 2, pág. 157-164, 2005.