

Epigenética, epidrugs e regeneração periodontal

Rahyza Inácio Freire de Assis¹
Dayane Carvalho Ramos Salles de Oliveira²
Mateus Garcia Rocha³
Denise Carleto Andia^{1,3}

O princípio da regeneração periodontal não é diferente da regeneração de outros tecidos do corpo. O desafio na terapia periodontal regenerativa está na habilidade de regenerar diferentes tipos de tecido como osso alveolar, cemento e o ligamento periodontal. Existem diversas abordagens disponíveis para regeneração, dentre elas os “scaffolds” e a terapia gênica. O tipo de tecido formado durante o processo de cicatrização depende do tipo de célula que chega na região (Melcher, 1976) e a função dos “scaffolds” é prover um formato para guiar o tecido e bloquear o crescimento das células epiteliais, que geralmente são as primeiras a chegar no processo de cicatrização. A estrutura, topografia e propriedades do material dos “scaffolds” influenciam diretamente nesse processo, bem como na diferenciação, migração e adesão celular (Nair, 2017). Esses fatores são cruciais para o sucesso da regeneração tecidual. Estudos recentes demonstraram que modificações realizadas na superfície do dióxido de titânio, a nível manométrico, alterou o padrão da metilação nas histonas dos adipócitos, direcionando essas células à diferenciação osteogênica (Lv et al., 2015); ou seja, mudanças na superfície estimularam a diferenciação celular. Embora pesquisas nesse sentido estejam em estágios iniciais, o conhecimento atual indica uma possibilidade interessante de utilizar materiais e nanotecnologias para promover a regeneração tecidual e melhorar funções celulares através da epigenética. Além disso, é fundamental o conhecimento sobre funções celulares bem como o conhecimento dos materiais e estruturas para obter os melhores resultados nas terapias periodontais regenerativas.

Os “scaffolds” também podem funcionar como um modelo de liberação das drogas epigenéticas, as *epidrugs*. A sílica, por exemplo, é o material que foi aprovado pela agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) como o veículo de liberação do 5-aza, uma droga epigenética que inibe de metilação do DNA (Lorden, 2015). Para melhorar a engenharia tecidual, moléculas bioquímicas sinalizadoras são utilizadas para induzir uma função específica nas células ou induzi-las à diferenciação celular para um tipo celular específico, por meio de um novo arranjo da cromatina e mecanismos epigenéticos associados.

A combinação dos “scaffolds” com a liberação das *epidrugs* pode melhorar a regeneração tecidual (Larsson, 2017). Estudos utilizando a modulação gênica apresentaram resultados promissores. Ao tratar fibroblastos gengivais com um modulador epigenético e com proteína morfogenética 2 (BMP2), os pesquisadores conseguiram diferenciar os fibroblastos em osteoblastos, através de modificações epigenéticas que permitiram a expressão de genes osteogênicos e a formação de tecido mineralizado. Quando

essas modificações foram testadas em modelo animal, os pesquisadores conseguiram aumentar o conteúdo mineral e formação óssea, combinando os osteoblastos com enxerto ósseo.

A epigenética também permite aumentar a capacidade de mineralização das células. Estudos em fase de publicação, desenvolvidos na Faculdade de Odontologia de Piracicaba, apresentaram resultados animadores. Neste caso, utilizamos células do ligamento periodontal de humanos que apresentavam pouca capacidade de produzir matriz mineralizada, tratamos com um modulador epigenético chamado de RG108 e induzimos as células à diferenciação osteogênica. Após 21 dias, essas células se apresentavam, histologicamente, como osteoblastos e com grande quantidade de matriz mineralizada quando comparadas às células sem tratamento. A quantidade de matriz mineralizada depositada após o tratamento com o RG108 foi similar às quantidades produzidas por células do ligamento periodontal que apresentam alto potencial osteogênico. A próxima fase do estudo é confirmar esses resultados em modelo animal.

Conhecer e entender como ocorrem as interações entre os genes e o ambiente, por meio da epigenética, poderá fornecer explicações para questões importantes que podem revolucionar o diagnóstico e as opções de tratamento do paciente.

REFERÊNCIAS

- Intini G. Future approaches in periodontal regeneration: gene therapy, stem cells and RNA interference. *Dent Clin N Am* 54 (2010) 141–155 doi:10.1016/j.cden.2009.09.002
- Larsson L. Current Concepts of Epigenetics and Its Role in Periodontitis. *Curr Oral Health Rep* (2017) 4:286–293
- Lorden ER, Levinson HM, Leong KW. Integration of drug, protein, and gene delivery systems with regenerative medicine. *Drug Deliv Transl Res*. 2001;5:168–86.
- Lv L, Liu Y, Zhang P, Zhang X, Liu J, Chen T, et al. The nanoscale geometry of TiO₂ nanotubes influences the osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells by modulating H3K4 trimethylation. *Biomaterials*. 2015;39:193–205
- Melcher AH. The repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol* 1976; 47: 256–260.
- Nair A, Tang L. Influence of scaffold design on host immune and stem cell responses. *Semin Immunol*. 2017; <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.03.001>.
- Y. Cho, B. Kim, H. Bae, W. Kim, J. Baek, K. Woo, G. Lee, Y. Seol, Y. Lee, Y. Ku, I. Rhyu, and H. Ryoo. Direct Gingival Fibroblast/Osteoblast Transdifferentiation via Epigenetics. *Journal of Dental Research* 2017, Vol. 96(5) 555–561.

¹ Departamento de Prótese e Periodontia – FOP/UNICAMP.

² Departamento de Odontologia Restauradora – FOP/UNICAMP.

³ Faculdade de Odontologia, Divisão de Epigenética, Universidade Paulista – UNIP/SP.

E-mail do autor: oliveira.day@icloud.com

Como citar este artigo:

Assis RIF, Oliveira DCRS, Rocha MG, Andia DC. Epigenética, epidrugs e regeneração periodontal. *Full Dent. Sci.* 2018; 10(38):8. DOI: 10.24077/2019;1038-8