

ANA RITA DA CUNHA LIMA

Nutrigenómica

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

ANA RITA DA CUNHA LIMA

Nutrigenómica

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

© 2014
Ana Rita da Cunha Lima
TODOS OS DIREITOS RESERVADOS

ANA RIA DA CUNHA LIMA

Nutrigenómica

Ana Rita da Cunha Lima

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob a orientação do Prof. Doutor José Manuel Cabeda

Resumo

Numa sociedade cada vez mais preocupada com a saúde, a nutrição tem desempenhado um papel muito importante, não só com a causa da doença, mas também como uma forma de prevenção da doença. Isto ocorre porque os nutrientes são capazes de interagir com os mecanismos moleculares do organismo e assim, modificar as funções fisiológicas.

A nutrigenómica (o estudo dos nutrientes na expressão dos genes) pode assim ser explorada de duas formas: os alimentos podem influenciar a atividade dos genes, e os genes podem influenciar a necessidade de certos nutrientes. Isto proporciona uma compreensão genética de como os componentes da dieta comum poderão afetar o equilíbrio entre a saúde e a doença, alterando desta forma a expressão e ou estrutura da composição genética de um indivíduo.

Apesar de os indivíduos serem diferentes uns dos outros, o genoma é 99,9% semelhante entre eles. Esta diferença de 0.1% representa variações visíveis como a cor do cabelo, pele e olhos e diferenças mais subtis, como o aumento de predisposição para desenvolver doenças crónicas e a necessidade de determinados nutrientes e compostos bioativos.

As várias mudanças nos hábitos alimentares e estilo de vida que surgem no dia-a-dia das pessoas podem assim estar relacionadas com o aparecimento de doenças influenciadas pela alimentação. Assim, lições de Nutrigenómica mostram a importância de consciencializar as pessoas para a importância da nutrição no estado de saúde de cada ser humano individual.

No presente trabalho, pretende-se transmitir ao leitor uma visão compreensível mas ampla e detalhada de como a nutrigenómica é importante e quais as vantagens de usar esta ferramenta de estudo.

Palavras-chave: nutrigenómica, gene, genoma, nutrição, proteómica, transcriptómica

Abstract

In an increasingly health-conscious society, nutrition has played a very important role not only as the cause of disease but also as a way of disease prevention. This occurs because nutrients are able to interact with the organism's molecular mechanisms and thereby modify physiological functions

Nutrigenomics (the study of the influence of nutrients in gene expression) can thus be explored in two ways: food can influence the activity of genes and; genes can influence the need for certain nutrients. This provides an understanding of how the genetic components of common diets may affect the balance between health and disease, thereby altering the expression or structure and the genetic makeup of an individual.

Despite being different from each other individual, the Human Genome is 99,9 % similar between individuals. This 0.1 % difference accounts for visible variations such in hair, skin and eye color and more subtle differences such as the increased predisposition to develop chronic diseases and the need for certain nutrients and bioactive compounds.

The various changes in eating habits and lifestyle that arise in the day-to-day life of people can thus be related to the onset of diet-related disorders. Thus, lessons from Nutrigenomics indicate the importance of making people aware of the relevance of nutrition in the health status of every individual human being.

The present work, aims at providing the reader with a comprehensive but broad and detailed view of how nutrigenomics is important and what are the advantages of using this study tool.

Keywords: nutrigenomics, gene, genome, nutrition, proteomics, transcriptomics

Dedicatória

Aos meus pais

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor José Manuel Cabeda pela orientação, ajuda, dedicação, esclarecimento, simpatia e disponibilidade ao longo da execução deste trabalho. Todo o seu incentivo e conhecimento científico foram decisivos para a conclusão e qualidade do mesmo.

Agradeço aos meus pais, Filipe e Irene, por todo o apoio, ajuda, carinho e compreensão ao longo destes cinco anos. Assim, por tudo aquilo que me ensinaram e mostraram. Por tudo aquilo que eles significam. E por tudo aquilo que sempre me proporcionaram. À minha família por me compreender, me apoiar e por toda a preocupação sempre demonstrada.

Ao Miguel, pela paciência que sempre tem tido, pelo apoio nos momentos de maior nervosismo e por estar sempre lá quando eu mais preciso. Por todas as palavras de incentivo. Mas também pelo carinho, ternura e afeto.

Agradeço por último à Universidade Fernando Pessoa e ao seu corpo docente pela qualidade de ensino prestado.

ÍNDICE GERAL

SUMÁRIO

ABSTRACT

DEDICATÓRIA

AGRADECIMENTOS

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|--|-----------|
| I. Introdução | 1 |
| 1.1. Nutrigenómica- a revolução genómica na nutrição | 1 |
| 1.1.1. Transcriptómica | 2 |
| 1.1.2. Proteómica | 3 |
| 1.1.3. Metabolómica | 4 |
| 1.1.4. Biologia dos sistemas | 6 |
| 1.2. Epidemiologia Nutricional | 7 |
| 1.3. Influência da nutrição na genética e influência da genética na nutrição | 9 |
| 1.3.1. Polimorfismos de nucleótido único (SNPs) | 11 |
| 1.3.2. Resposta genética aos nutrientes | 13 |
| II. Nutrigenómica e as doenças | 17 |
| 2.1. Nutrigenómica no cancro | 17 |
| 2.1.1. Múltiplas fases da carcinogénese | 20 |
| 2.1.2. A dieta associada ao aumento do risco de cancro | 23 |
| 2.1.2.1. Gorduras | 24 |
| 2.1.3. A dieta associada à prevenção do cancro | 25 |
| 2.1.3.1. Hortaliças e frutas | 25 |
| 2.1.3.1. Fibras | 26 |
| 2.1.3.2. Fitoquímicos | 27 |
| 2.2. Nutrigenómica em doenças genéticas | 27 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 2.2.1. | Associação da genética a doenças cardiovasculares _____ | 29 |
| 2.2.1.1. | Hipertensão arterial _____ | 30 |
| 2.2.1.2. | Trombose arterial _____ | 30 |
| 2.2.2. | Associação da genética a doenças neurológicas _____ | 31 |
| 2.3. | Nutrigenômica e fatores genéticos de risco _____ | 33 |
| 2.3.1. | Associação da genética com a obesidade e diabetes mellitus _____ | 34 |
| III. | Biomarcadores _____ | 35 |
| IV. | Nutrigenômica e epigenética: manter a saúde e prevenir doenças _____ | 39 |
| V. | Conclusão _____ | 42 |
| VI. | Bibliografia _____ | 44 |

Índice de Figuras

| | |
|--|-----------|
| Figura 1 – Fatores dietéticos podem interagir com vários processos biológicos, tais como a genômica, epigenômica, transcriptômica, proteômica e metabolômica..... | 2 |
| Figura 2 – Métodos epidemiológicos relacionados com outros estudos da ciência nutricional..... | 9 |
| Figura 3 – Ciclo do ácido fólico e metionina | 14 |
| Figura 4 – Componentes bioativos presentes nos alimentos podem influenciar alvos moleculares associados com vários processos biológicos | 18 |
| Figura 5 – Metabolismo da fenilalanina..... | 28 |
| Figura 6 – Fatores dietéticos e regulação da metilação do DNA | 39 |

Índice de Tabelas

| | |
|---|-----------|
| Tabela 1 – Evidências epidemiológicas do efeito protetor do consumo de hortaliças e frutas sobre o risco de cancro | 26 |
|---|-----------|

Lista de Abreviaturas

- ACE – Enzima conversora da angiotensina
- ADH – Álcool desidrogenase
- AGT – Angiotensinogénio
- ALDH – Desidrogenase do acetaldeído
- CBA – Composto bioativo dos alimentos
- CDK – Cinases dependentes de moléculas de ciclina
- Cys – Cisteína
- DCV – Doença cardiovascular
- DM – Diabetes Mellitus
- DMT2 – Diabetes Mellitus Tipo 2
- DNA – Ácido desoxirribonucleico
- ELA - Esclerose lateral amiotrófica
- EM – Esclerose Múltipla
- GPX1 – Glutationa peroxidase citosólica
- HAA – Aminas aromáticas heterocíclicas
- HDL – Lipoproteína de alta densidade
- LDL – Lipoproteína de baixa densidade
- MTHFR – Metilenotetrahidrofolato redutase
- MS – Espectroscopia de massa
- NAT –N-acetil-transferase
- N3-FAS – Ácidos gordos ómega-3
- PHA – Fenilalanina hidroxilase
- PKU – Fenilcetonúria

RMN – Ressonância magnética Nuclear

RNA – Ácido ribonucleico

ROS- Espécies reativas de oxigénio

SM – Síndrome metabólica

SNP – Polimorfismos de nucleotídeo único

TGI – Trato gastrointestinal

VDR – Recetor da Vitamina D

I. Introdução

1.1. Nutrigenómica- a revolução genómica na nutrição

Hoje em dia, encontramos, nas sociedades ocidentais uma crescente preocupação com a saúde. Sinal desta preocupação são a crescente utilização de dietas para emagrecer e de regimes nutricionais como forma de prevenir doenças. Estas preocupações com a alimentação devem-se ao facto de a exposição aos efeitos benéficos ou deletérios da alimentação ocorrer ao longo da vida sendo, por isso, importante saber como interagem os nutrientes com o genoma e que impacto é que poderão causar na saúde (Ferguson *et al.*, 2007).

O genótipo representa todos os genes de um indivíduo, sendo importante saber o que fazem esses genes e como são afetados por fatores ambientais tais como: atividade física, tabagismo, poluição, stress, fármacos e a própria dieta (Carpenter, 2003).

É assim fundamental, a aplicação na área da nutrição das ferramentas da genómica funcional para análise do transcriptoma (transcriptómica), do proteoma (proteómica) e do metaboloma (metabolómica; (Debusk *et al.*, 2005). Estas técnicas apresentam potencial para identificar biomarcadores que respondem especificamente a um determinado nutriente ou composto bioativo dos alimentos (CBA), para estabelecer as melhores recomendações dietéticas individuais para a redução do risco das doenças crónicas não transmissíveis e a promoção da saúde. Esta atividade denomina-se nutrigenómica (Zhang *et al.*, 2008).

A Nutrigenómica surgiu no contexto do Programa do Genoma Humano e tem como objetivo, entender como os componentes da dieta afetam a expressão dos genes e descobrir que genes são induzidos ou reprimidos face a um determinado nutriente ou CBA e como variações no genoma irão influenciar a maneira como o indivíduo responde à dieta (Kaput e Rodriguez, 2004; Kussmann *et al.*, 2006).

A metabolómica é desta forma uma ferramenta utilizada na nutrigenómica para monitorizar o resultado de estratégias de tratamentos, tais como intervenções farmacológicas ou dietéticas. O metaboloma reflete tanto os componentes genéticos, como os ambientais, incluindo fármacos, contaminantes, atividade da microflora intestinal e a mais importante neste caso a dieta (Nicholson e Lindon, 2008)..

Desta forma os perfis abrangentes de metabolitos podem oferecer um nível de descrição de um sistema biológico que transcende a informação genética pura e reflete mais de perto os fenótipos finais (Figura 1; (Fiehn, 2002)).

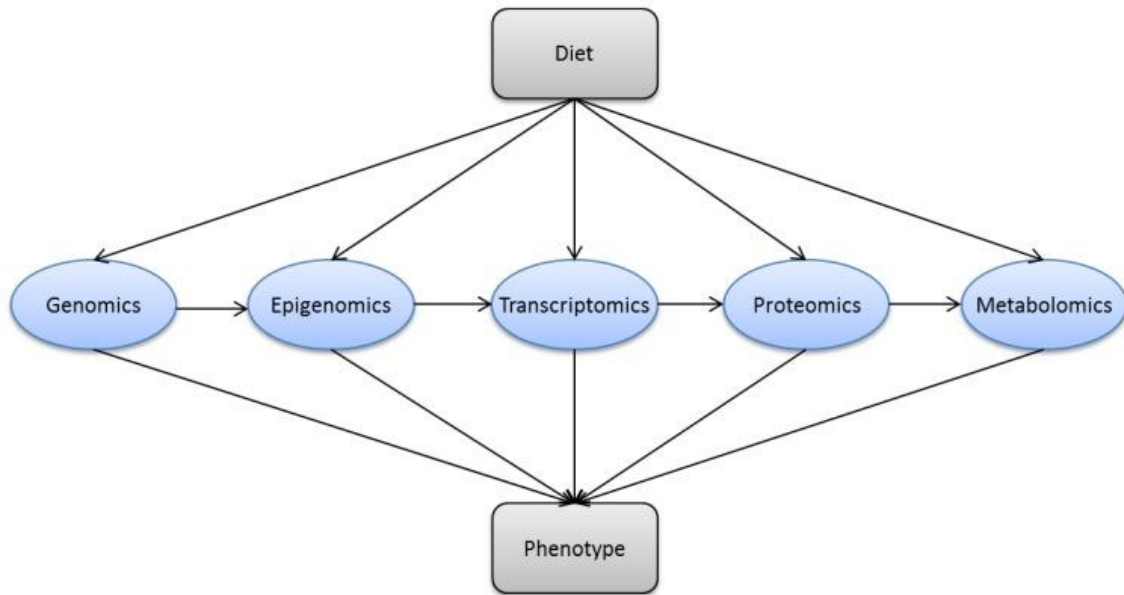


Figura 1. Fatores dietéticos podem interagir com vários processos biológicos, tais como a genómica, epigenómica, transcriptómica, proteómica e metabolómica (Norheim *et al.*, 2012).

1.1.1. Transcriptómica

O transcriptoma é o conjunto completo de RNA que pode ser produzido a partir do genoma. A transcriptómica é o estudo do transcriptoma, a expressão do gene, ou seja, ao nível do RNA. Assim, a transcriptómica corresponde a uma abordagem em que é analisada a expressão dos genes numa amostra biológica num determinado momento, sob condições específicas. É a mais utilizada das “tecnologias da genómica”. A regulação da taxa de transcrição de genes por efeito de componentes alimentares representa uma importante forma de regulação do fenótipo de um indivíduo (Trujillo *et al.*, 2006). Com efeito, uma série de nutrientes essenciais e de outros componentes alimentares bioativos podem servir como importantes reguladores dos padrões da expressão dos genes. Macronutrientes, tais como, vitaminas, minerais, e vários fitoquímicos podem modificar a transcrição de genes, que podem alterar as respostas biológicas, tais como o metabolismo, crescimento celular e diferenciação, as quais são importantes no processo da doença. A monitorização do genoma e da expressão génica utilizando microarrays de DNA permite a avaliação simultânea da transcrição de milhares de genes e da sua

expressão relativa entre as células normais e as células doentes, ou antes e depois da exposição a diferentes componentes alimentares. Esta informação pode ajudar na descoberta de novos biomarcadores para o diagnóstico da doença, prognóstico e previsão de novas ferramentas terapêuticas. Microarrays têm sido descritas como “a coisa mais importante que surgiu na biologia e na medicina desde o advento da reação em cadeia da polimerase”. A tecnologia surgiu por volta de 1996 e teve a sua maior visibilidade em 1998 e 1999 (Page *et al.*, 2003). Microarrays representam uma ferramenta importante para os estudos de interações gene-dieta. O seu uso, no entanto, ainda está associado a uma série de desafios técnicos e potenciais armadilhas. Os altos custos dos microarrays, como as questões logísticas complexas associadas com a realização destes estudos, muitas vezes significa que os compromissos têm de ser feitos no número e tipo de amostras analisadas. Variações técnicas entre plataformas de matriz e procedimentos analíticos irão fazer com que se observem diferenças nas respostas de transcrição. Conseqüentemente, dados controversos podem ser produzidos, efeitos importantes podem ser perdidos e / ou pistas falsas podem ser geradas. É provável que isto seja particularmente verdade no campo da nutrição, já que é espectável que muitos agentes bioativos da dieta em concentrações nutricionalmente relevantes provoquem mudanças subtis na transcrição de genes que podem ser extremamente importante em termos biológicos, mas difíceis de detetar com segurança. Assim, deve-se ter cuidado sempre que se projetar e executar estudos de microarrays (Garosi *et al.*, 2005)

1.1.2. Proteômica

Componentes dietéticos também podem modificar a tradução de RNA para proteínas, e os eventos pós-traducionais podem afetar a atividade da proteína. O proteoma é o conjunto de proteínas produzidas por uma espécie. No entanto, ao contrário do genoma, o proteoma é dinâmico e varia de acordo com o tipo de células e o estado funcional da célula. A complexidade de um proteoma é esmagadora. Enquanto o genoma humano “apenas” compreende cerca de 25 000 genes, estima-se que o proteoma humano compreenda mais de 100 000 proteínas, e pelo menos dez vezes mais formas alternativas e variantes proteicas. A Proteômica é o estudo do proteoma, focando-se em três categorias de interesse biológico: Expressão, estrutura e função da proteína (Kussmann *et al.*, 2006). Constitui pois, uma tentativa de caracterizar todas as proteínas numa amostra biológica, incluindo a sua abundância relativa, a distribuição, modificações pós-traducionais,

funções e interações com outras moléculas biológicas. A Proteómica é tecnicamente muito difícil e a presença/ausência de proteínas não é necessariamente indicativo de mudança metabólica. Atualmente, as tecnologias mais utilizadas em proteómica são a eletroforese bidimensional (eletroforese em gel para separar as proteínas de uma mistura complexa, isolado a partir de células ou tecidos), e técnicas especializadas de espectrometria de massa como ferramentas de identificação de proteínas(Wang *et al.*, 2006). Este é um campo de rápido desenvolvimento, e novas e melhoradas técnicas continuam a surgir. O valor potencial da proteómica para as ciências nutricionais tem sido reconhecido desde há alguns anos. No entanto, em contraste com as técnicas de larga escala na análise de transcriptoma, que já são utilizados pela comunidade de pesquisa de nutrição e que levaram a inúmeros estudos publicados, apenas alguns têm descrito o uso da análise do proteoma como ferramenta de pesquisa em nutrição. A maior parte deles têm envolvido a utilização de modelos de roedores ou células humanas em cultura(Fuchs *et al.*, 2005).

1.1.3. Metabolómica

Uma das mais novas tecnologias em nutrição é a metabolómica. Centra-se na análise de metabolitos, o metaboloma. Ele tenta medir o nível de todas as substâncias (outras que não de DNA, RNA ou proteínas) presentes numa amostra. O metaboloma compreende o conjunto completo de metabolitos sintetizados por um sistema biológico(Corthesy-Theulaz *et al.*, 2005). Tal sistema pode ser definido pelo nível de organização biológico, tal como organismo, órgão, tecido, células, ou ao nível dos compartimentos da célula. Amostras biologicamente relevantes podem ser facilmente obtidas a partir de sangue, urina, saliva, fezes e água. A Metabolómica é uma ferramenta útil para gerar perfis de metabolitos individuais, como colesterol, triglicérides e perfis de vitaminas. A metabolómica examina todo o metabolismo, o que em última análise reflete o comportamento de diferentes padrões de genes. Investiga a regulação metabólica e interação entre células ou tecidos individuais, em resposta às alterações ambientais específicas. Em comum com a transcriptómica e a proteómica envolve a determinação de todos os metabolitos presentes em condições ambientais específicas. A análise e interpretação dos dados, faz uma intensiva utilização de ferramentas de bioinformática. Alguns investigadores usam o termo metabolómica para se referir a ambos os sistemas simples (celular) e sistema complexo (tecido ou organismo), outros fazem distinção entre

estudos metabolômicos que são apenas sistema simples e metabolômica em sistemas complexos(Whitfield *et al.*, 2004) . Em metabolômica, perfis bioquímicos sistemáticos e regulação da função são determinados em organismos inteiros através da análise de fluidos biológicos e tecidos. A metabolômica tem vindo a ter grandes avanços nesta abordagem complexa para pesquisa em nutrição(German *et al.*, 2004). Isto em parte porque a ressonância magnética nuclear (RMN) e a espectroscopia de massa (MS) são técnicas estabelecidas, mas também porque a aplicação de técnicas estatísticas de reconhecimento de padrões, tais como análise de componente principal, é convencional neste campo. A metabolômica tem também a vantagem de proporcionar uma informação imediata sobre o metabolismo, o que não acontece com alterações na transcrição de genes ou expressão proteica, já que ambas podem ocorrer sem consequências metabólicas aparentes. Contudo, existe um número limitado de investigadores com as instalações e equipamentos necessárias para fazer esses estudos específicos. Por este motivo, até agora, existem apenas alguns exemplos relatados de metabolômica em seres humanos. A maioria dos exemplos envolveram o perfil metabólico dos indivíduos, onde análises de fluidos corporais têm sido utilizadas para diagnosticar desordens metabólicas ou a exposição a xenobióticos (Whitfield *et al.*, 2004).

Em contraste com a transcriptômica, a proteômica e a metabolômica ainda não são procedimentos de rotina e padronizados. Ainda não é possível medir todo o proteoma ou metaboloma, e não se sabe quantos metabolitos endógenos existem ou quantos metabolitos derivados de alimentos exógenos podem ser medidos em amostras humanas. Não existe atualmente uma única tecnologia capaz de avaliar de forma abrangente todos os metabolitos em uma amostra biológica. A metabolômica continua a enfrentar desafios, como a preparação da amostra, a sensibilidade tecnológica, a falta de métodos estatísticos padronizados e bases de dados públicas. No entanto, os seus potenciais benefícios para a gestão da saúde são incontestáveis e alimentam os esforços atuais para avaliar, utilizar, interpretar, e, finalmente, integrar essas tecnologias globais, a fim de definir um fenótipo característico do estado de saúde. Esta será fundamental para a biologia nas próximas décadas, nomeadamente para a construção de bibliotecas de pequenas moléculas e sua bioquímica(Gibney *et al.*, 2005).

1.1.4. Biologia dos sistemas

O objetivo a longo prazo da nutrigenómica é tentar perceber como todo o corpo responde aos alimentos, utilizando uma abordagem integrada denominada "biologia de sistemas". A Biologia de sistemas é uma expressão em voga na biologia moderna, usada para descrever todos os aspetos de um sistema biológico. O princípio fundamental é o de que a perspetiva em todo o organismo irá proporcionar uma visão mais precisa do que a soma das partes, com base na ideia de que um sistema complexo tem propriedades intrínsecas que não podem ser obtidas diretamente a partir dos efeitos aditivos dos seus componentes individuais (MacLellan *et al.*, 2012). Hoje em dia, a abordagem mais avançada da biologia dos sistemas é integrar as informações obtidas a partir de tecnologias avançadas para descrever e prever como todo o organismo vai reagir a certas alterações ambientais ou genéticas. Normalmente, a biologia de sistemas inclui as informações obtidas a partir de estudos individuais sobre genética, epigenómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica e ensaios funcionais, incluindo imagens, e a avaliação do gasto de energia. Ao extrair o conhecimento biológico a partir de uma variedade de tecnologias, a biologia de sistemas integrados podem fornecer modelos preditivos de células, órgãos, processos bioquímicos complexos, bem como organismos inteiros. Tal informação pode ser utilizada com a finalidade da identificação de novos alvos moleculares de exposição dietética, bem como biomarcadores da doença (Azuaje *et al.*, 2009).

A biologia de sistemas pode ser uma ferramenta poderosa na pesquisa nutricional para desenvolver estratégias nutricionais direcionadas. No entanto, quando se extrapolam os resultados a partir de estudos específicos para o propósito de compreensão de todo o organismo, é de grande importância considerar o organismo como um sistema extremamente complexo que compreende vários mecanismos de realimentação, incluindo a ingestão dietética. Por exemplo, embora as respostas lineares podem ser observadas em modelos experimentais, a resposta do organismo humano para desafios extrínsecos raramente é linear e a saída de fenótipos individuais não pode ser derivada diretamente a partir dos efeitos aditivos dos seus componentes individuais. A pressão arterial é um bom exemplo: utilizada como um marcador da doença em estudos de intervenção, que são regulados por uma série de mecanismos de ação rápida neuronais, mecanismos hormonais que atuam lentamente e os efeitos a longo prazo do volume de fluido corporal e composições. Além disso, a resposta fisiológica é uma função qualitativa e quantitativa

do sexo, idade, a composição do corpo e um certo número de outras características individuais(Norheim et al., 2012).

1.2. Epidemiologia Nutricional

A Epidemiologia estuda os determinantes e a ocorrência de doenças em populações humanas. O objetivo principal da epidemiologia nutricional é estudar em que medida a nutrição pode estar relacionada com as causas e prevenção das doenças para garantir a mais alta qualidade de recomendações de saúde(Sempos *et al.*, 1999). A investigação epidemiológica desempenha um papel complementar importante para investigações experimentais em animais e *in vitro*, e pode ser utilizada de forma eficaz para gerar hipóteses para estudos mecanicistas. A principal vantagem da epidemiologia nutricional é a sua relevância direta para a saúde humana, em contraste com os resultados de estudos *in vitro* e experiências com animais, que não podem ser extrapolados diretamente para os seres humanos. Determinar a causalidade é impossível em estudos epidemiológicos observacionais, mas estudos experimentais originam evidência mais forte de causalidade. O processo da doença é muitas vezes complexo e vários fatores de risco podem interagir no desenvolvimento da doença. A epidemiologia observacional é usada principalmente para obter informações sobre doenças, medir a prevalência e desenvolver hipóteses sobre etiologia de doenças. Já a epidemiologia experimental está focada em testes de hipóteses e estabelecer o efeito de mudanças na dieta sobre os resultados de saúde(Norheim et al., 2012).

A identificação de uma ligação entre a exposição e os resultados de saúde muitas vezes começa com um estudo epidemiológico. Um exemplo é a associação entre a obesidade e as concentrações elevadas de vários aminoácidos no plasma. O tipo de proteína da dieta pode estar associado com o risco de obesidade, o que sugere que aminoácidos específicos podem contribuir para a regulação do peso corporal(Murtaugh *et al.*, 2007). Notavelmente, em grandes estudos epidemiológicos, a concentração plasmática total do aminoácido cisteína (Cys) encontra-se fortemente associado à massa gorda com a probabilidade de desenvolvimento de obesidade na população adulta(El-Khairiy *et al.*, 1999). Recentemente, a relação massa gorda-cisteína foi confirmada em indivíduos mais jovens. O plasma contendo Cys foi associado com a percentagem de gordura corporal e obesidade em 984 crianças e adolescentes (4-19 anos), e com a circunferência da cintura

em 677 crianças na pré-puberdade (6 a 11 anos;(Elshorbagy *et al.*, 2012c). No entanto, porque estes resultados são derivados a partir de estudos não experimentais, a interpretação deve ser realizada com cuidado: A concentração plasmática elevada de cisteína pode promover a obesidade ou obesidade pode influenciar o metabolismo e elevar os níveis plasmáticos de Cys. Outra possibilidade é que fatores de confusão podem aumentar os níveis de Cys e predispor para a obesidade, ou que a Cys pode ser um marcador associado à obesidade ou morbidade relacionada à obesidade. Para melhor esclarecer os caminhos moleculares e mecanismos que ligam a obesidade e a cisteína, têm sido realizados estudos *in vitro* e em animais. No início dos estudos *in vitro*, estes demonstraram que a cisteína estimula a lipogénese de novo e inibe a lipólise(Olefsky, 1979). A suplementação dietética com cisteína diminui a taxa metabólica, induz enzimas lipogénicas e aumenta a adiposidade em roedores, enquanto a sua restrição dietética tem efeitos opostos(Elshorbagy *et al.*, 2012a). Esta relação pode ainda estar relacionada com o facto de a cisteína ser um precursor da metionina, o que seria consistente com estudos em humanos revelando que as dietas vegetarianas (pobres em metionina) estão associadas com baixo ganho de peso e de risco diabetes tipo 2. Outra evidência de que a cisteína é causalmente relacionada com a massa de gordura vem de estudos em roedores, assim como em seres humanos que mostram que os defeitos genéticos de enzimas que aumentam ou diminuem a formação de cisteína aumentam ou reduzem o peso corporal, respetivamente. Além disso, dados epidemiológicos e celulares sugerem um mecanismo redox, possivelmente através de vias de sinalização H_2O_2 , embora isso precise de uma investigação mais aprofundada. Assim são necessários mais estudos antes que possamos concluir que a cisteína é importante para o desenvolvimento da obesidade(Elshorbagy *et al.*, 2012b).

O conjunto de dados celulares, animais e estudos em humanos são necessários para identificar os mecanismos, consequências e importância das ligações potenciais entre a exposição e o desfecho, como ilustra o possível envolvimento da cisteína na obesidade humana. Nenhum estudo epidemiológico isolado, pode fornecer uma resposta absoluta sobre o efeito da exposição. Quando uma associação entre um fator de risco e um resultado é apoiado por evidências de um grande número de estudos observacionais, ciências básicas sobre os mecanismos biológicos, e epidemiologia experimental, a causalidade é reforçada e podem ser fornecidas orientações dietéticas (Figura 2) (Norheim *et al.*, 2012).

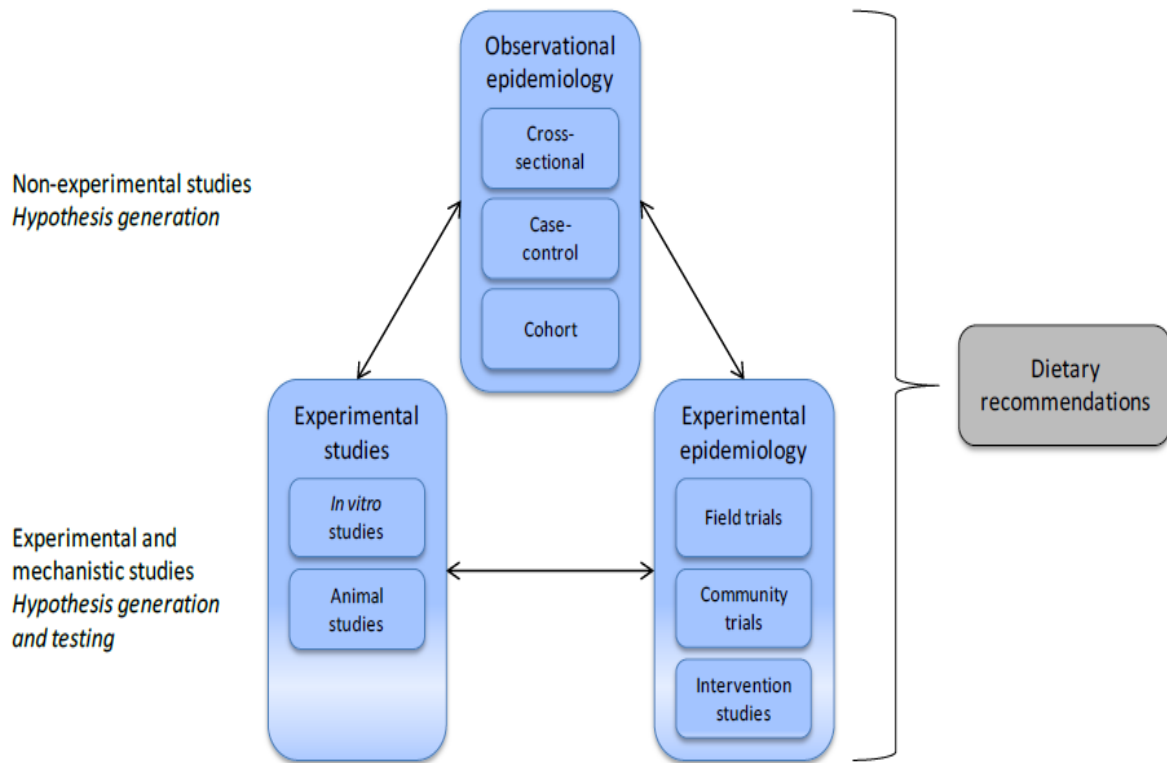


Figura 2- Métodos epidemiológicos relacionados com outros estudos da ciência nutricional. A epidemiologia observacional inclui estudos coorte, caso-controlo e estudos transversais, enquanto a epidemiologia experimental inclui ensaios de campo, ensaios de comunidade e estudos de intervenção. Os estudos observacionais ajudam a formular hipóteses a serem testadas em estudos experimentais posteriores. Estudos sobre os mecanismos são importantes para a compreensão dos mecanismos fisiológicos e biológicos a nível celular, dos tecido e a nível de todo o corpo. Quando a evidência é suportada por um grande número de dados a partir de, estudos *in vitro*, estudos em animais e estudos epidemiológicos podem ser feitas recomendações dietéticas (Norheim et al., 2012).

1.3. Influência da nutrição na genética e influência da genética na nutrição

A nutrigenômica aborda o efeito de nutrientes sobre a expressão do gene. Proporcionando uma base para a compreensão da atividade biológica dos componentes dietéticos. Ao compreender-se a interação dos nutrientes com o genoma, novas abordagens terapêuticas e regimes dietéticos podem ser concebidos para doenças humanas. Uma das questões

importantes em nutrigenômica é a forma como as células respondem à disponibilidade de nutrientes e se adaptam à deficiência de nutrientes, alterando desta forma o fluxo de informação genética. A complexidade da nutrição deve-se à vasta variedade de nutrientes essenciais conhecidos e compostos químicos desconhecidos ou sem funções biológicas conhecidas, diferentes tipos de células e extensa atividade microbiana no intestino, combinados com uma variação genética e epigenética (Ebner e Selbach, 2011).

A genômica refere-se ao estudo de todos os genes do genoma de um indivíduo, incluindo interações destes genes com os outros e com o ambiente do indivíduo. O efeito fisiológico de um nutriente depende de vários processos tais como, a digestão e absorção no trato gastrointestinal (Cohen *et al.*), o transporte no sangue, a absorção e metabolismo de uma variedade de células e excreção através dos rins e do trato gastrointestinal. Cada um destes processos envolve inúmeros produtos de genes com polimorfismos que podem potencialmente alterar a resposta fisiológica do hospedeiro à dieta (Carlson *et al.*, 2004).

Para muitos cientistas, as diferenças genéticas entre indivíduos ocorrem devido às distintas respostas que apresentam perante o meio ambiente em que vivem. Entre estas assume especial importância a alimentação. A interação entre os genes e a dieta descreve assim o efeito de um componente do alimento sobre determinado fenótipo, que pode variar devido ao polimorfismo genético. Isto é, a variação genética faz com que os nutrientes e outros compostos dos alimentos tenham interações distintas e por isso produzam um fenótipo diferente (Ordovas e Mooser, 2004).

A interação gene-dieta é dinâmica desde a concepção até à vida adulta (Ordovas e Mooser, 2004). O meio ambiente é bastante complexo e pode atuar em três níveis: sobre o DNA, sobre os RNAs e sobre as proteínas. Estes eventos podem modificar o fenótipo, com trocas a nível da cromatina que poderá implicar uma remodelação ou reprogramação da expressão de determinados genes e onde certas regiões dos cromossomas se comportam como silenciadoras ou estimuladoras, podendo ser modificadas cedo na vida (Nafee *et al.*, 2008).

Em função disto, existem os níveis de interações. O primeiro nível está relacionado com a fase fetal, em que mesmo no útero a criança tem a sua primeira interação gene-nutriente. O segundo nível de interação refere-se a um erro congénito no metabolismo, tornando a alimentação do primeiro ano de vida um fator importante no estado de saúde ou doença.

Por fim o terceiro nível que ocorre devido às doenças multifatoriais influenciadas por uma prolongada exposição ao mesmo tipo de dieta (Leong *et al.*, 2003).

Os componentes da dieta comum atuam no genoma humano, direta ou indiretamente alterando a expressão genética. Nestas circunstâncias, e em determinados indivíduos, a dieta pode ser um fator de risco sério para algumas doenças. Determinados genes regulados pela dieta poderão desempenhar um papel no início, na incidência, na progressão e ou na severidade de determinadas doenças. O grau pelo qual a dieta pode influenciar o balanço entre os estados de saúde e a doença pode depender dos componentes genéticos do indivíduo. Desta forma intervenções dietéticas, baseadas no conhecimento do requerimento nutricional, do estado nutricional e do genótipo podem ser usadas para prevenir, atenuar ou até mesmo curar doenças (Bergmann *et al.*, 2006).

A nutrição não depende apenas da composição do alimento em si, mas também depende do gasto energético como a taxa metabólica basal, a atividade física, a composição corporal e as condições metabólicas de cada um. As diferenças nutricionais existem entre os indivíduos devido à raça, idade, estilo de vida e composição dos alimentos que são ingeridos (Chavez e Munoz De Chavez, 2003).

Desta forma a nutrigenômica tem como objetivo identificar os fatores que poderão afetar a expressão genética nos níveis de transcrição de DNA e por esse meio, reduzir o risco de doenças ou até mesmo melhorar a resposta nas terapias utilizadas para tratar indivíduos que possuem doenças crônicas (Kauwell, 2005).

1.3.1. Polimorfismos de nucleótido único (SNPs)

Todos os seres humanos são 99,9 % idênticos ao nível da sequência do gene (Kaput e Rodriguez, 2004). As variações de 0,1 % na sequência, produzem as diferenças de fenótipos (cor do cabelo, pele e olhos, altura, peso) e na suscetibilidade de um indivíduo à doença e saúde. As alterações no fenótipo resultam de diferenças na expressão gênica ou atividades macromoleculares alteradas. A população humana é caracterizada pela diversidade do genoma, devido à presença de muitos polimorfismos. A maioria dos genes têm pequenas diferenças de sequência (polimorfismos) que ocorrem entre os indivíduos (Trujillo *et al.*, 2006). A forma mais comum de polimorfismo, é o polimorfismo de nucleótido único (SNP), ou seja, variações de base única numa sequência de DNA. Estes compõem cerca de 90 % de toda a variação genética humana. Os cientistas identificaram

mais de 3 milhões de locais onde as diferenças de DNA de base individuais ocorrem em seres humanos, e portanto são locais potenciais para a introdução de variabilidade (Jiang *et al.*, 2003). Algumas dessas diferenças podem afetar a forma como um indivíduo responde ao ambiente nutricional em relação a outro indivíduo. Os SNPs parecem ser importantes para explicar algumas das variações em resposta aos componentes dos alimentos. Para alguns SNPs são já conhecidos efeitos nutricionais, por exemplo, associados ao metabolismo dependente de folato e ao metabolismo das lipoproteínas. Polimorfismos genéticos específicos em populações humanas mudam as suas respostas metabólicas à dieta e podem ter um efeito importante sobre o risco da doença. A variação genética interindividual também é provável que seja um determinante crucial das diferenças nas necessidades de nutrientes (por exemplo, ácido fólico). É já evidente que há muitos polimorfismos que influenciam o risco de doenças crônicas que estão relacionados com a nutrição, como doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2. A maioria das diferenças na sequência de genes ou polimorfismos entre indivíduos ocorre em cerca de 1.500 pares de bases (Livingston *et al.*, 2004). Alguns desses polimorfismos podem afetar a forma como funciona uma proteína e como a proteína interage com outras proteínas ou substratos. Em 1999, vários polimorfismos foram identificados como ferramentas de triagem para prever o risco de doenças, incluindo o gene HFE para hemocromatose hereditária e o alelo E4 do gene APOE para a hemóstase do colesterol e doença de Alzheimer (Motulsky, 1999). Os SNPs são a forma mais comum de variação da sequência de DNA e são marcadores polimórficos úteis para a investigação de genes. No entanto, nem todos os SNPs influenciam diretamente a qualidade e/ou quantidade do produto do gene. Assim torna-se importante obter mais informação sobre as ligações entre SNPs, componentes alimentares e fenótipos, de forma a tornar-se mais fácil prever aqueles que poderiam beneficiar da intervenção dietética. A análise simultânea de vários SNPs pode oferecer vantagens especiais na definição da resposta biológica aos componentes dos alimentos ou medicamentos, porque vários genes estão provavelmente envolvidos na determinação de processos fisiológicos e a sua influência final no fenótipo de uma pessoa. A estratégia mais recente que está a ser usada para desenhar associações entre a doença, os genes e os nutrientes, é o exame de haplótipos ou blocos de haplótipos. Um haplótipo é formado pelo conjunto de alelos (SNP) ao longo de uma região de um cromossoma. A análise de haplótipos pode ser usada para identificar os grupos de SNPs ligados entre si, e por conseguinte pode ser útil na compreensão da distribuição dos alelos de risco em populações humanas e para a elaboração de estratégias de prevenção para

aqueles em maior risco. Embora, teoricamente, possa haver muitos haplótipos em cada região cromossômica, estudos recentes têm encontrado apenas alguns haplótipos comuns. Por exemplo, existem muitos SNPs no recetor humano secretor da hormona do crescimento (conhecido como o recetor da grelina ou GHSR) que têm um papel importante na regulação da ingestão de alimentos e hemóstase energética (Baessler *et al.*, 2005). Vários autores fornecem evidências de que há uma associação entre cinco SNPs e os dois haplótipos mais comuns com a obesidade na população em geral (Couzin, 2004). Desta forma, a análise de SNP oferece uma ferramenta molecular poderosa para investigar o papel da nutrição na saúde humana e doenças, e a sua consideração em estudos clínicos, metabólicos e epidemiológicos pode contribuir para a definição de uma dieta ideal (Mutch *et al.*, 2005).

1.3.2. Resposta genética aos nutrientes

A Nutrigenética é a ciência que estuda a interação entre os compostos dos alimentos e os genes. Atualmente conhecem-se cerca de 20 genes que possuem polimorfismos que parecem conferir uma desvantagem significativa que pode ser superada com a modificação da dieta (Astley, 2007). Um dos exemplos descrito é a relação entre o ácido fólico e o gene para o metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR). A MTHFR atua na regulação das reações de metilação celular, catalisando a conversão do 5,10 metilenotetrahidrofolato para 5-metiltetrahidrofolato, onde o radical metilo é doado para a remetilação da homocisteína para metionina. A metionina é essencial para muitas vias metabólicas, incluindo a produção de neurotransmissores e a regulação da expressão genética (Figura 3). O folato é essencial para o funcionamento eficiente da MTHFR. Existe um polimorfismo no gene da MTHFR onde a timina substitui a citosina no nucleótido 677. Desta forma existem duas formas da proteína: a do tipo selvagem (C), que funciona normalmente, e a sensível à temperatura (T), que tem uma atividade significativamente reduzida (Frosst *et al.*, 1995). Pessoas com duas cópias do gene do tipo selvagem (CC) ou uma cópia de cada (CT) parecem ter um metabolismo normal de folato. Aqueles com duas cópias da versão instável (TT) e baixa ingestão de ácido fólico, têm níveis plasmáticos de homocisteína mais elevados, o que aumenta o risco de doença cardiovascular e declínio cognitivo precoce. Um suplemento com ácido fólico ou aumento da ingestão de ácido fólico a partir de fontes de alimento, faz com que estes

indivíduos metabolizam rapidamente o excesso de homocisteína restaurando os seus níveis de metionina ao normal (Miyaki *et al.*, 2005).

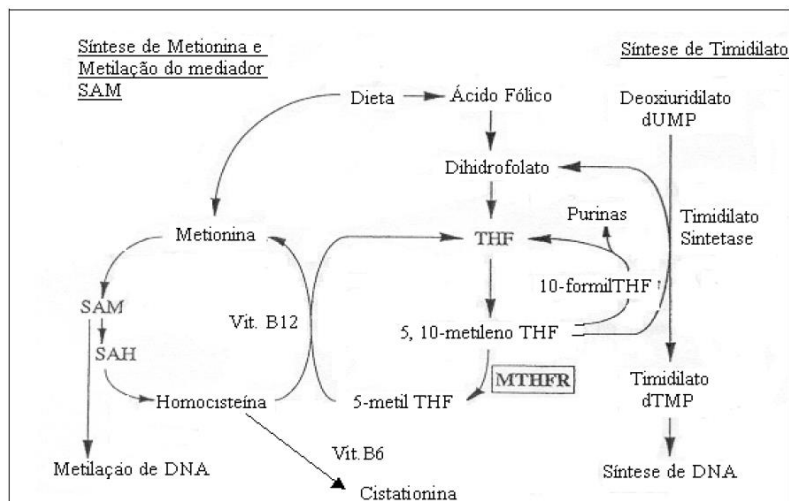


Figura 3- Ciclo do ácido fólico e metionina(Sharp e Little, 2004).

Outros exemplos de inter-relação entre SNPs e componentes alimentares específicos incluem

- A apolipoproteína E (apo-E): três isoformas de apo-E são encontradas na maioria das populações: E2, E3 e E4. Pessoas com apo-E genótipo E4 (geralmente cerca de 25% da população) têm um maior risco de doença cardiovascular e os níveis de colesterol LDL geralmente mais elevados, e respondem melhor a uma dieta com pouca gordura(Ordovas *et al.*, 1995).
- Vários polimorfismos do recetor do gene da vitamina D (VDR) podem afetar a resposta a vários componentes da dieta (cálcio, gordura, vitamina D) e eventualmente, o risco de doença. A cafeína pode ser um fator de risco para a perda óssea em mulheres com uma determinada variante do VDR pelo que deverão reduzir a quantidade de cafeína na sua dieta para reduzir o risco de osteoporose. Um estudo realizado em que se pesquisou o papel da cafeína como um fator de risco para a perda óssea em mulheres idosas descobriu que aqueles com uma variante do recetor de vitamina D (genótipo tt) (que representa a homozigotia para o alelo não cortado pela enzima de restrição TaqI) e que tiveram consumo de cafeína superiores a 300 mg / dia tiveram taxas significativamente

maiores de perda de massa óssea do que as mulheres com um genótipo diferente (TT) (que representa a homozigotia para o alelo com a sequência reconhecida pela enzima de restrição TaqI) (Rapuri *et al.*, 2001).

- Um polimorfismo no gene do angiotensinogénio pode determinar a forma como a pressão arterial de um indivíduo reage à fibra dietética. O angiotensinogénio é uma proteína hepática envolvida no aumento do tónus vascular e promove a retenção de sódio. Os seus níveis plasmáticos estão correlacionados com a pressão arterial. O polimorfismo AGT M235T, no exão 2 deste gene, é o responsável pela presença de um resíduo de treonina em vez de um resíduo de metionina na posição 235 da proteína e indivíduos hipertensos portadores do alelo T apresentam concentrações plasmáticas de angiotensinogénio mais elevadas. O alelo T também foi associado à predisposição genética para a hipertensão. Desta forma, os indivíduos podem ser classificados de homozigotos (MM e TT) ou heterozigóticos (MT) para o polimorfismo M235T do angiotensinogénio. Os indivíduos com um genótipo específico de angiotensinogénio (TT) tiveram uma diminuição na pressão sanguínea quando fornecida uma dieta com maiores quantidades de fibras insolúveis em comparação com o aumento da quantidade de fibra solúvel. Em contraste, a pressão arterial em indivíduos com um genótipo diferente (MT ou MM) não foi significativamente influenciada pelo tipo de fibras consumidas. Assim, algumas das discrepâncias relatadas na resposta da pressão sanguínea à fibra dietética podem ser relacionadas com as diferenças genéticas interindividuais na resposta a diferentes tipos de fibra (Hegele *et al.*, 1997).
- A glutathiona peroxidase: O selénio pode ajudar a prevenir o cancro em seres humanos, no entanto, os indivíduos não respondem todos da mesma forma. Vários estudos voltados para o impacto de polimorfismos genéticos em genes que codificam enzimas antioxidantes foram realizados, incluindo a glutathiona peroxidase citosólica (GPX1; (Mathers e Hesketh, 2007). Um polimorfismo na glutathiona peroxidase humana tem sido associada com o aumento do risco de diversos cancros. De entre os diferentes polimorfismos de nucleótido único encontrados no gene para GPX1 localizada no cromossoma 3p21.3, destaca-se o Pro198Leu resultante da substituição da citosina por timina no exão 2 (Forsberg *et al.*, 2001).

- **Álcool-desidrogenase:** A álcool desidrogenase é uma enzima citoplasmática solúvel que atua a nível dos hepatócitos e que é responsável pela oxidação do etanol(Lieber, 2000). As variantes alélicas da álcool desidrogenase apresentam uma elevada complexidade genética e funcional, variando bastante a nível da sua farmacocinética. O grupo de genes mais estudados correspondem aos que codificam as enzimas ADH de classe I. Esta classe é representada pelas isoenzimas codificadas pelos genes ADH1, ADH2 e ADH3 que estão envolvidas no metabolismo do etanol(Parsian *et al.*, 2000). Estudos genéticos revelaram que os alelos ADH1B*2, ADH1B*3 e ADH1C*1 apresentam grande atividade enzimática. Os indivíduos que possuam estes alelos apresentam uma maior capacidade na conversão do etanol em ácido acético(Osier *et al.*, 2002). É importante ainda saber-se que existe uma associação positiva ou negativa entre as enzimas ADH e ALDH(Bosron *et al.*, 1983). A desidrogenase do acetaldeído (ALDH) é responsável pelo metabolismo do acetaldeído em acetato. A localização da ALDH1 e ALDH 2 é distinta, a ALDH1 localiza-se no citoplasma e a ALDH2 nas mitocôndrias. Em indivíduos com uma deficiência a nível da ALDH2, uma dose normal de álcool produz uma concentração de acetaldeído que provoca reações como rubor, disforia, elevação da temperatura da pele, desconforto abdominal, fraqueza muscular, vertigens e elevação do ritmo cardíaco. Desta forma a deficiência desta enzima resulta num fenótipo protetor contra o alcoolismo, pois indivíduos com este problema tendem a não ingerir álcool(Regateiro, 2003).De igual modo, o efeito protetor do consumo moderado de álcool na doença cardiovascular é maior em pessoas com uma variante da enzima álcool desidrogenase (ADH), que leva a um metabolismo mais lento do álcool. Observou-se uma forte interação entre o genótipo *ADH3* relativamente ao nível de consumo de álcool em relação ao nível de HDL e o risco de enfarte do miocárdio. Uma vez que a função predominante da álcool-desidrogenase do tipo 3 é metabolizar o álcool, uma menor velocidade de eliminação do álcool aumenta o efeito benéfico do consumo moderado do álcool sobre o risco de doença cardiovascular. Em indivíduos que são consumidores moderados de álcool que são homozigóticos para o alelo ADH3 de oxidação lenta identificam-se maiores concentrações de HDL e uma diminuição substancial do risco de enfarte de miocárdio(Gaziano e Buring, 1998).

II. Nutrigenômica e as doenças

2.1. Nutrigenômica no cancro

O cancro pode ser definido como uma doença provocada por alterações genéticas que favorecem a perda de controlo e funções celulares. Esta perda de funções e controlo vai permitir o crescimento descontrolado e desordenado das células. Isto ocorre devido a mutações somáticas em genes que são responsáveis pelo controlo do ciclo de proliferação celular como os proto-oncogenes, que são responsáveis por estimular o processo de divisão celular, e nos genes supressores de tumor que inibem o processo de divisão celular. Os proto-oncogenes quando sofrem mutações, tornam-se oncogenes e desta forma causam uma multiplicação celular excessiva. De igual modo, os genes supressores de tumor contribuem para o desenvolvimento do cancro quando são inativados (Chesson e Collins, 1997).

Cada vez mais, há a preocupação com o aumento das taxas globais de cancro, que se prevê venham a aumentar em cerca de 50% em 2020 (WHO,2012). Segundo o World Cancer Research Fund e o American Institute of Cancer Research a dieta contribui significativamente para cancros em todo o mundo. Contudo a percentagem real está dependente da dieta consumida especificamente e do tipo de cancro (WCRF,1997).

A influência da nutrição na saúde e na doença não pode ser elucidada sem que se entenda a influência dos nutrientes e compostos bioativos dos alimentos no genoma (Muller e Kersten, 2003). Surgem evidências que os alimentos oferecem vantagens sobre os seus constituintes isolados no tratamento do cancro. Isto pode ser devido à presença de vários compostos bioativos na alimentação que exercem efeitos sinérgicos ou até mesmo aditivos (Ardekani e Jabbari, 2009).

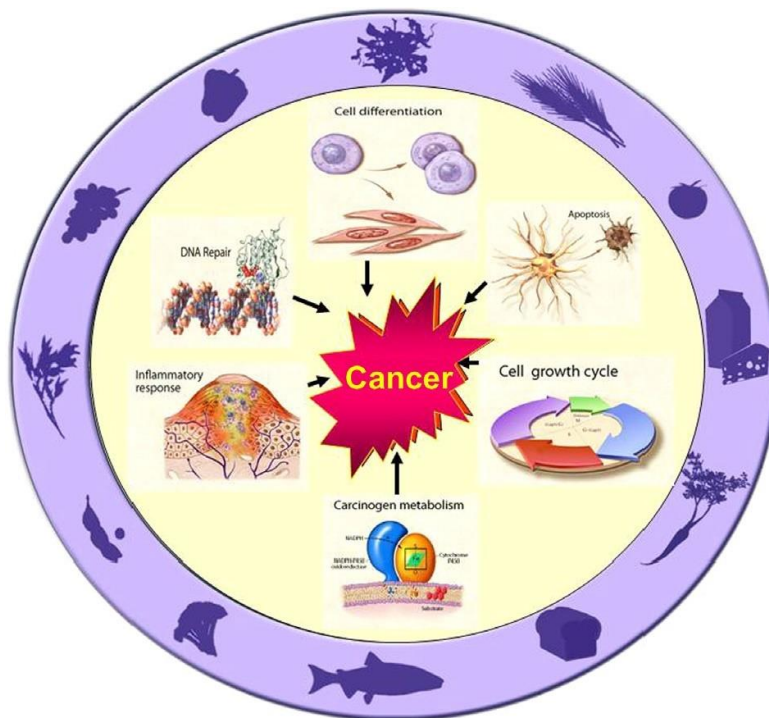


Figura 4- Componentes bioativos presentes nos alimentos podem influenciar alvos moleculares associados com vários processos biológicos(Milner, 2008).

A dieta é um dos fatores mais importantes no prognóstico da neoplasia. Hoje em dia pode-se dizer que compostos bioativos de alimentos (CBA) como a curcumina, genisteína, resveratrol, ácido ursólico, isoflavonas, saponinas, vitamina C, folato, vitamina E, beta caroteno entre outras atuam como agentes protetores contra o cancro(Aggarwal e Shishodia, 2006).

Mais de 500 componentes bioativos foram identificados como possíveis modificadores do processo de cancro. Estes componentes alimentares bioativos podem surgir a partir de plantas (fitoquímicos), fontes animais, ou cogumelos ou do metabolismo dos componentes dos alimentos por bactérias dentro do trato gastrointestinal (Milner, 2006). Este conjunto diversificado de componentes alimentares pode modificar, positiva ou negativamente, o risco de cancro e comportamento tumoral (WCRF, 2007). Definir que componente alimentar é fundamental para promover uma mudança fenotípica é um objetivo extremamente ambicioso devido à complexidade dos alimentos e da variedade de locais onde os componentes dos alimentos podem funcionar(Milner, 2006). Por exemplo, a combinação de vitamina D₃ e genisteína foi mais eficaz na supressão do crescimento de células de cancro da próstata em concentrações biologicamente

realizáveis do que qualquer dos agentes isoladamente. Esta resposta parece estar relacionada com a capacidade da genisteína inibir a CYP 24 e assim aumentar a semivida de vitamina D₃ (Krishnan *et al.*, 2007).

A questão fundamental consiste em saber em que circunstâncias os componentes alimentares bioativos mantêm a função celular normal, ou influenciam a transição do normal para o estado neoplásico, ou até alteraram o comportamento biológico da neoplasia. Com efeito, as três condições podem ter importância em influenciar o risco de cancro e o comportamento do tumor, ainda que o mecanismo biológico possa ser único para cada uma. As evidências apontam para a capacidade de vários componentes alimentares bioativos modificarem as enzimas que atuam na fase I e II da carcinogénese e assim ajudarem a manter a normalidade da célula (Yu e Kong, 2007). Inquestionavelmente, a modificação do metabolismo carcinogénico é um dos principais mecanismos pelos quais os componentes da dieta podem reduzir o risco de cancro. A expressão de enzimas de fase I, que ativam muitos agentes cancerígenos, é estabelecida com xenobióticos com recetores nucleares tais como, AhR, CAR, PXR e RXR. Enzimas de fase II catalisam as conjugações de agentes cancerígenos e frequentemente são controlados pelas vias de sinalização Nrf2/ARE. Assim, a via de sinalização Nrf2/ARE provavelmente representa um alvo importante para diversos componentes alimentares bioativos. Se vários componentes alimentares atuam no mesmo processo, então potenciais interações sinérgicas ou antagonistas são possíveis, dependendo das quantidades consumidas e as concentrações basais das proteínas alvo. A excreção de substâncias cancerígenas e seus metabolitos é provavelmente mediada por transportadores de fase III, que compartilham mecanismos regulatórios comuns com enzimas de fase I e II(El-Sohemy, 2007).

Há evidências de que os componentes bioativos também podem influenciar a transição de células normais para neoplásicas. Classicamente, uma dieta deficiente em dador de metilo precipita o cancro do fígado, mesmo na ausência de uma exposição cancerígena(Pogribny *et al.*, 2006) . Recentemente, vários estudos têm demonstrado que uma dieta rica em gordura, mas pobre em cálcio e vitamina D, aumenta acentuadamente o cancro do cólon em roedores(Yang *et al.*, 2007) (Yang et al, 2007) . No entanto este efeito é controverso, porque há poucos casos em que as deficiências ou insuficiências levam ao cancro. Tal pode estar relacionada com a capacidade da célula de se adaptar e sobreviver através de mudanças na homeostase autofágica(Bergamini *et al.*, 2004).

Vários componentes alimentares podem alterar os processos neoplásicos, bem como a morte celular programada (apoptose; (Moriarty *et al.*, 2007). Transições importantes no ciclo celular são conhecidos por serem regulados pelas atividades de vários complexos da proteína cinase compostas de ciclina e cinases dependentes de moléculas de ciclina (CDK) que são influenciados por vários componentes alimentares(Enciso e Hirschi, 2007). Agentes diversos tais como apigenina (aipo, salsa), a curcumina (açafraão), epigallocatequina-3-galato (chá verde), resveratrol (uva vermelha, amendoim e frutos), a genisteína (soja) e alil enxofre (alho) demonstraram influenciar acentuadamente o ciclo celular por diferentes mecanismos. Pelo menos algumas destas alterações podem estar associadas com alterações pós-tradução, incluindo alterações na fosforilação de fatores reguladores-chave da divisão de células(Knowles e Milner, 2003).

Os componentes dietéticos são conhecidos por terem "efeitos" generalizados em vários processos celulares associados com a saúde e prevenção de doenças, incluindo o metabolismo carcinogénico, equilíbrio hormonal, sinalização celular, controlo do ciclo celular, apoptose e angiogénese (Davis e Milner, 2007). Além disso, a combinação de alimentos ou nutrientes podem ou não levar a resultados favoráveis. Estudos em homens descobriram que a soja combinada com chá preto ou verde, pode reduzir sinergisticamente concentrações de antigénio específico da próstata no soro, o qual é um marcador para o cancro da próstata (Zhou et al, 2003). Além disso, certas combinações de alimentos ou nutrientes podem diminuir a amplitude da resposta quando comparado com alimentos ou nutrientes fornecidos isoladamente. Por exemplo, o impacto de ácidos gordos omega-3 sobre a expressão génica não foi observado quando combinado com a vitamina E (antioxidante) num sistema de cultura de células (Aktas e Halperin, 2004).

2.1.1. Múltiplas fases da carcinogénese

Estatísticas sobre o cancro indicam que apenas 5% dos casos de cancro conhecidos estão ligados à hereditariedade, considerando que os restantes 95% são esporádicos, ou seja, os tumores ocorrem na ausência de história familiar, sendo causados por uma variedade de fatores. O modelo clássico de carcinogénese de vários estágios identifica três fases: iniciação, promoção e progressão. A primeira fase, iniciação, é caracterizada pela ocorrência de mutações no DNA celular, em resultado de um ou mais eventos, incluindo a exposição a agentes que danificam o DNA, perda das funções de reparação do DNA, a

fixação de mutações em genes de supressão tumoral, ou ativação de proto-oncogenes (Sonnenschein e Soto, 2008). Uma consequência provável da iniciação é que as células selecionadas podem ter um fenótipo resistente a determinados agentes anticancerígenos, agentes que danificam o DNA, ou à morte celular programada. No entanto, nesta fase, a presença de células iniciadas não é necessariamente associado com o crescimento clonal. A segunda fase, a promoção, acredita-se ser uma fase quantitativa durante a qual, as células aumentam em número, sob a influência de estímulos persistentes que não atuam diretamente no DNA, no contexto de um tecido específico (por exemplo, estroma; (Philip *et al.*, 2004). Portanto, estímulos proliferativos específicos (por exemplo, estrogénios) ou a inflamação crônica pode ter um papel central promovendo a proliferação de lesões focais existentes (Iannaccone *et al.*, 1987). Este processo é essencialmente quantitativo e facilita o crescimento de focos de cancro, sob a influência do microambiente do tecido (por exemplo, a influência de fatores parácrinos; (Laconi *et al.*, 2008). O efeito dos acontecimentos que ocorrem durante a promoção pode ser a proliferação seletiva das células iniciadas. A terceira fase, progressão, tem sido caracterizada como um processo qualitativo, durante o qual a heterogeneidade celular surge, e as populações de células divergentes crescem dentro de lesões focais. A evolução clonal de subconjuntos específicos de células, durante a progressão contribui para a heterogeneidade de tumores e é influenciada pelo microambiente do tecido ou organismo, que regula na taxa de progressão do cancro e metástases(Sonnenschein e Soto, 2008). Questões chave na prevenção do cancro referem-se a identificar o momento na vida de exposição; predizer a latência entre o tempo de exposição e a manifestação do cancro, e dissecando os mecanismos moleculares e bioquímicos responsáveis pelo crescimento neoplásico. Se fossem conhecidas essas condições, então poderiam ser alvo de compostos alimentares naturais preventivos ou padrões dietéticos. Por exemplo, a importância do tempo de exposição dos nutrientes na prevenção do cancro é destacada por evidências experimentais mostrando que a suplementação com a genisteína-isoflavona durante os períodos pré-puberdade ou pré-puberdade mais adulta, protege contra a carcinogênese mamária(Lamartiniere *et al.*, 2002). Da mesma forma, estudos epidemiológicos realizados em mulheres chinesas relataram uma associação inversa entre a ingestão de soja durante a adolescência e o risco de cancro da mama na vida adulta(Boyapati *et al.*, 2005). O risco de certos tipos de cancro (por exemplo, o cancro da mama) aumenta em associação com dietas ocidentais em relação ao Mediterrâneo ou dietas mexicanas nativas. Portanto, as estratégias nutricionais devem ser desenvolvidas para evitar os

efeitos de agentes cancerígenos; remoção de lesões pré-malignas em estágios iniciais, e antagonizar a proliferação de populações clonais neoplásicas(Martin, 2007).

Com base no modelo de carcinogénese, existem vários pontos de intervenção. No entanto, nas últimas décadas, experiências no tratamento do cancro sugerem que existem oportunidades significativas na utilização da nutrição para a prevenção do cancro nos primeiros estágios de iniciação e promoção antes da expansão clonal de populações heterógenas. Como as células tumorais divergem a partir de células progenitoras, podem adquirir as diferenças de necessidades de nutrientes, o ganho de vantagens proliferativas, ou tornar-se refratárias aos componentes bioativos de alimentos terapêuticos e drogas. Um exemplo interessante é proporcionada pelos polifenóis, que em combinação com metais de transição (por exemplo, cobre) aumentam para níveis mais elevados nas células cancerígenas, responsáveis pela produção de espécies reativas de oxigénio que causam danos no DNA. Portanto, as interações entre os nutrientes podem ser explorados em terapias dirigidas especificamente para as células cancerosas(Hadi *et al.*, 2007). Uma importante área de estudo é se elevadas doses de certos compostos bioativos ou associações de bioativos poderiam tornar-se co-cancerígenos. Um exemplo deste risco potencial é fornecido pelo folato, que pode funcionar como um promotor de lesões do cancro do cólon(Yang *et al.*, 2008). Portanto, os estudos são necessários para determinar os limites superiores ou limiares de suplementação. O objetivo principal da nutrigenómica é descrever as mudanças globais induzidas por nutrientes e desenvolver estratégias de intervenção dietética, para manter a homeostase e prevenir doenças, incluindo o cancro(D'ambrosio, 2007). O principal desafio é o de integrar as informações referentes à expressão de dezenas de milhares de genes, com funções maioritariamente desconhecidas, e acompanhar as mudanças na expressão de mais de 100.000 proteínas e milhares de metabolitos(Muller e Kersten, 2003). Uma grande desvantagem no desenvolvimento de estratégias de prevenção vem de diferenças de abordagem entre a investigação pré-clínica e clínica. A maioria, se não todos, os estudos pré-clínicos *in vitro* e com modelos animais tendem a concentrar-se em componentes bioativos de alimentos individuais, sem considerar as complexas interações que ocorrem entre os componentes bioativos presentes na dieta humana. Este problema é abordado em parte por estudos epidemiológicos que incidem sobre os efeitos médios anticancerígenos ou pró-carcinogéneos de grupos específicos de compostos bioativos, no contexto da exposição alimentar (por exemplo, dieta ocidental versus asiática). No entanto, os resultados de

estudos populacionais podem não encontrar diferenças estatísticas ou ser tendenciosos se a análise for composta por indivíduos com mutações em genes supressores de tumor ou carregando polimorfismos específicos. Por exemplo, indivíduos com polimorfismo TT no nucleótido 677 para a metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) (aproximadamente 5-20% da população mundial) parecem apresentar menor risco para adenomas colo-retais na presença de altos níveis plasmáticos de folato (Marugame *et al.*, 2003). Assim, a interação entre os níveis de exposição a certos componentes bioativos alimentares e a genética podem influenciar o risco de cancro em determinadas subpopulações, e é um componente importante dos estudos nutrigenómicos. Considerando que se reconhece que o cancro requer várias alterações moleculares, sabe-se também que certas alterações genéticas desempenham um papel no desenvolvimento do cancro em certos tecidos. Por exemplo, a perda de expressão dos genes BRCA-1 através de silenciamento epigenético pode conferir uma alta probabilidade de cancro da mama. A perda da função de reparação do DNA controlados por BRCA-1 pode conduzir a alterações genéticas subsequentes nos genes que controlam a proliferação e apoptose. Durante as duas últimas décadas, uma enorme quantidade de informação foi recolhida sobre o papel das vias de sinalização no desenvolvimento do cancro. Estratégias nutrigenómicas são uma ferramenta importante para descodificar efeitos piramidais e estabelecer os requisitos mínimos para o desenvolvimento e prevenção do cancro (Wei *et al.*, 2008).

2.1.2. A dieta associada ao aumento do risco de cancro

Existem vários exemplos dos efeitos da dieta no risco de cancro. Há um aumento do risco de cancro colon retal associado com alto consumo de carne vermelha. A N-acetiltransferase (NAT) é uma enzima de metabolismo de fase II, que existe em duas formas: NAT1 e NAT2. Vários polimorfismos existem em NAT1 e NAT2, alguns dos quais têm sido associados à capacidade de acetilações lentas, intermédias, ou rápidas. A NAT está envolvida na acetilação das aminas aromáticas heterocíclicas encontradas em produtos aquecidos, especialmente em carne vermelha bem cozida. Durante a cozedura da carne (músculo) a uma temperatura elevada alguns aminoácidos podem reagir com a creatinina, para dar as aminas aromáticas heterocíclicas (HAA). As HAA podem ser ativadas através de acetilação de metabolitos reativos que se ligam ao DNA e causam cancros. Somente acetiladores NAT2 rápidos podem realizar esta acetilação. As pessoas que consumiam

grandes quantidades de carne vermelha com um genótipo de acetilação rápida NAT tiveram um risco maior de desenvolver cancro do cólon(Nothlings *et al.*, 2009).

Uma combinação de excesso de peso e inatividade física são estimados para explicar um quinto a um terço de vários dos tipos de cancro mais comuns, especificamente cancros da mama (pós-menopausa), cólon, endométrio, rim e esófago (adenocarcinoma(Junien e Gallou, 2004).

2.1.2.1. Gorduras

Um dos cancros associados ao excesso de ingestão de gordura trata-se do cancro do colon e reto. Estudos realizados, levam a crer que a elevada ingestão de gordura resulta num aumento da produção de ácidos biliares que são citotóxicos e mutagénicos (WCRF,1997).

O tipo de gordura ingerido, bem como a quantidade podem influenciar o desenvolvimento e subsequente progressão de diversos tipos de cancro nas diversas populações. Vários passos do processo de carcinogénese podem ser influenciados pela gordura da dieta (Barstch et al, 1999). O ácido linoleico tem sido apontado como um composto que induz o tumor bem como as suas metástases (Nair et al, 1997).

Também a produção de espécies reativas de oxigénio está envolvida na etiologia do cancro da mama e cólon. O epitélio do cólon é um tecido suscetível à ação das espécies reativas do oxigénio, principalmente os radicais hidroxilo que são originados a partir de microrganismos da flora bacteriana e que atuam como promotores da carcinogénese (Rose, 1997).

Os lípidos, nomeadamente os ácidos gordos polinsaturados $\omega 3$ e $\omega 6$ afetam vários passos do processo de carcinogénese, provocando maior efeito causal. Os efeitos podem ser diretos ou indiretos e incluem: peroxidação das ligações duplas dos ácidos gordos polinsaturados levando ao stress oxidativo constante e à geração de espécies reativas que poderão causar dano no DNA; efeitos sobre a proliferação celular e sobre as vias de transdução de sinais, levando à expressão alterada de genes; efeitos sobre enzimas tais como o citocromo P450; alterações estruturais e funcionais das membranas celulares, que resulta numa alteração nos recetores hormonais e fatores de crescimento (Loureiro et al, 2002).

2.1.3. A dieta associada à prevenção do cancro

Estudos realizados na prevenção do cancro, mostram que as principais vias de sinalização desreguladas em diferentes tipos de cancro, são afetados pelos nutrientes. Os caminhos estudados incluem: metabolismo carcinogénico, reparação do DNA, a proliferação celular/apoptose, diferenciação, inflamação, equilíbrio oxidante/antioxidante, e angiogénese. Até ao momento, mais de 1000 diferentes tipos de fitoquímicos foram identificados com atividade preventiva do cancro(Surh, 2003). As fibras alimentares têm um efeito protetor contra o cancro do intestino. Ácidos gordos poliinsaturados de cadeia longa (LC-PUFA) afetam benéficamente os processos fisiológicos, incluindo o crescimento, o desenvolvimento neurológico, reprodução, imunidade inata e adquirida, patologias infecciosas por vírus, bactérias e parasitas e a incidência e gravidade de praticamente todas as doenças crónicas e degenerativas, incluindo cancro, derrame, artrite, diabetes, osteoporose, doenças neuro degenerativas, inflamatórias e da pele. Estudos demonstram que o óleo de peixe rico em omega-3, inibe o crescimento de tumores de cólon em ambos os sistemas *in vitro* e *in vivo*(Ruxton *et al.*, 2004).

2.1.3.1. Hortaliças e frutas

As hortaliças e frutas são dos componentes da dieta mais estudados no que se trata à prevenção do cancro. Vários estudos realizados por comités, tais como, World Cancer Research Fund and The American Institute for Cancer Research e Chief Medical Officer's Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy, mostraram que o consumo de hortaliças e frutas tem um efeito protetor contra diversas formas de cancro(Van Duyn e Pivonka, 2000). No entanto, como se pode ver na Tabela 1, os registos dos comités contêm algumas divergências. Porém, pode-se observar as evidências do efeito protetor do consumo de hortaliças e frutas, sobre os vários tipos de cancro. Foi também demonstrado, que o aumento moderado da ingestão de hortaliças e frutas apresenta uma proteção significativa contra o cancro do cólon e reto, nomeadamente em indivíduos com um consumo inferior a duas porções por dia. No entanto ainda não está claro qual é o determinante anti-carcinogénico das hortaliças e frutas, uma vez que são fontes de fibras, fitoquímicos, vitaminas, minerais e outros componentes (WCRFI,2002).

Um outro estudo baseado no consumo do chá verde com alto teor de antioxidantes, indicou que consumir chá verde poderá aumentar a prevenção de diferentes tipos de cancro, tais como: cancro do esófago, estômago, ovários e cólon(Cooper, 2012).

Tabela 1: Evidências epidemiológicas do efeito protetor do consumo de hortaliças e frutas sobre o risco de cancro(Van Duyn e Pivonka, 2000).

| Tipos de Cancro | Hortaliças | | Frutas | |
|-----------------|-------------|---|-------------|---|
| | AICR | COMA | AICR | COMA |
| Esófago | Convincente | Consistência Forte | Convincente | Consistência Forte |
| Pulmão | Convincente | Consistência Fraca | Convincente | Consistência Moderada |
| Estômago | Convincente | Consistência Moderada | Convincente | Consistência Moderada |
| Colon e Reto | Convincente | Consistência Moderada | | Inconsistente, dados limitados |
| Mama | Provável | Consistência Moderada | Provável | Consistência Fraca |
| Endométrio | Provável | Insuficiente | Possível | Insuficiente |
| Colo do útero | Provável | Consistência Forte, mas dados limitados | Possível | Consistência Forte, mas dados limitados |
| Próstata | Provável | Consistência Moderada | | Inconsistente |

AICR - American Institute for Cancer Research; COMA - Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy (British Department of Health).

2.1.3.1. Fibras

Desde há alguns anos, o efeito protetor das fibras alimentares tem tido algum ênfase sobre o cancro do colon e reto. Verificou-se que entre a população do leste de África, a ingestão elevada de fibras está diretamente relacionada com a baixa incidência de cancro do colon e reto(Burkitt, 1971).

Outros estudos mais recentes, demonstraram uma associação entre a ingestão de fibras alimentares e a diminuição deste tipo de cancro (WHO,2002). Contudo em outros, que foram realizados em populações de diversos países obtiveram-se resultados controversos, tendo-se verificado em um deles que a ingestão de fibras alimentares reduziu em 33% a probabilidade de morte por cancro do colon e reto, por sua vez em outro estudo não se verificou o mesmo resultado(Jansen *et al.*, 1999).

Assim, apesar de parecer plausível, que a ingestão de certas fibras alimentares presentes nomeadamente em hortaliças, grão e frutas, tenha um efeito protetor, os dados existentes

ainda não são suficientes para garantir a existência de efeitos anticarcinogénicos(Bostick, 2000).

2.1.3.2. Fitoquímicos

As pesquisas realizadas envolvendo fitoquímicos, têm mostrado a importância do papel preventivo dos alimentos no combate ao cancro. Vários fitoquímicos, incluindo isoflavonas, lignanas, terpenos e carotenoides e muitos outros que se encontram presentes em alimentos, são identificados por terem elevada importância preventiva no combate a vários tipos de cancro (Mason et al,2000).

Os fitoquímicos, como participam em diversas etapas do metabolismo podem interferir direta ou indiretamente na prevenção do cancro(Greenwald *et al.*, 2001). Eles podem atuar como antioxidantes ou na redução da proliferação das células cancerígenas (Van et al, 2000).

Por exemplo, a soja, tal como os seus derivados estão indicados como tendo um papel protetor em relação a vários tipos de cancro(Wu, 2001). Estudos realizados em populações que fazem uso habitual da soja, demonstraram que os fitoquímicos têm um papel protetor no cancro da mama, devido ao facto, de haver um teor elevado de isoflavonas. Esta substância tem um comportamento semelhante ao tamoxifeno, que é usado no tratamento do cancro da mama(Cuzick, 2000).

Porém, existem diferentes grãos de soja, sendo a quantidade de isoflavonas diferentes de uns para os outros, o que poderá justificar as diferenças existentes em vários estudos. Desta forma, são cada vez mais necessárias investigações envolvendo biomarcadores de forma a mostrar o papel preventivo no cancro (Birt, 2001).

2.2.Nutrigenómica em doenças genéticas

O conceito de que a interação gene-nutriente pode resultar em doença, não é recente, pois desde a primeira metade do século XX já eram conhecidas doenças nutricionais de origem monogénica (Pisabarro,2006) como a fenilcetonúria. A fenilcetonúria (PKU) é uma desordem do metabolismo dos aminoácidos causada, pela deficiente atividade da enzima hepática, fenilalanina hidroxilase (PAH; Rupp et al, 2001). Desta forma a fenilalanina

não é convertida em tirosina o que resulta no aumento da sua concentração (Figura 5; Monteiro et al, 2006).

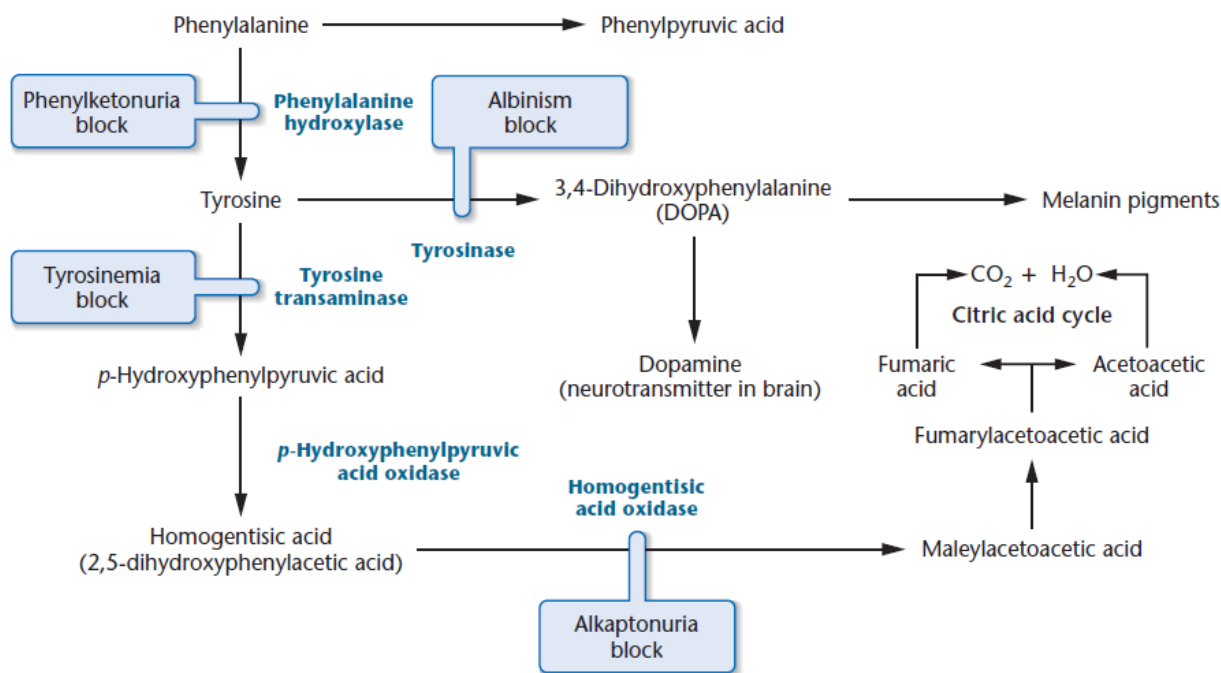


Figura 5 - Via metabólica que envolve a fenilalanina e a tirosina. Vários bloqueios metabólicos resultantes de mutações levam a desordens, tais como, fenilcetonúria, alcaptonúria, albinismo, e tirosinemia (Klug W.S., 2011).

A descoberta do gene fenilalanina-hidroxilase possibilitou um melhor estudo da base molecular da variabilidade fenotípica em doenças como esta. O gene da fenilalanina hidroxilase está localizado entre as bandas 2 e 4 da região 2 no braço longo do cromossoma 12 (Pfaendner et al, 2005).

Algumas mutações no gene da fenilalanina hidroxilase, causam a completa destruição da função da fenilalanina hidroxilase, outras provocam apenas uma deficiência parcial dessa enzima, o que acarreta o aumento de fenilalanina no soro (Robbins,2001).

Através das vias metabólicas de transaminação secundária, a fenilalanina é convertida em fenilpiruvato, o que resulta numa acumulação deste no sangue e em outros tecidos, o que poderá provocar danos irreversíveis no sistema nervoso central (Zschocke, 2003).

Elevados níveis de fenilalanina nos fetos de mulheres fenilcetonúricas provocam efeitos adversos relevantes e permanentes sendo por isso importante que exista um controle rigoroso dos níveis de fenilalanina plasmática antes e durante a gestação (Hendriksz et al, 2004).

O tratamento da fenilcetonúria é difícil de implementar, no entanto consiste numa dieta com restrição de fenilalanina durante toda a vida. Se não for devidamente tratada trata-se de uma doença lentamente progressiva, que pode ter graves efeitos a nível do desenvolvimento cognitivo (Matalon, 2001).

2.2.1. Associação da genética a doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares (DCV) são doenças do sistema circulatório com etiologia e localização diversas. Em geral, classificam-se como: doença isquémica do coração, enfermidades cerebrovasculares, vasculares periféricas, entre outras (Corella e Ordovas, 2009). De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (2003), por ano cerca de 20 milhões de pessoas sobrevivem a enfartes e acidentes vasculares. Estudos mostram que a variação lipídica no plasma provocada por mudanças no consumo de lípidos e de colesterol, tenha um componente genético envolvido. Desde então, a identificação desses fatores genéticos permitiu pesquisar os genes e os seus produtos que estão de alguma maneira, envolvidos no metabolismo das lipoproteínas (Ordovas e Corella, 2004). Sabe-se ainda que a dieta pode alterar os riscos de doenças cardiovasculares (agravando-o ou diminuindo-o). Um exemplo disso é a relação entre um polimorfismo presente no gene da adiponectina e resistência à insulina (Ordovas, 2007). Assim, o conhecimento da variabilidade dos genes relacionados com as doenças cardiovasculares é fundamental para que se expliquem as diferentes respostas dos indivíduos perante a dieta (Corella e Ordovas, 2009). A DCV pode então ser caracterizada como um grupo de condições associadas com a obesidade multifatorial, aterosclerose, hipertensão e trombose. Todas estas entidades patológicas são conhecidas por estarem intimamente relacionadas com fatores genéticos e influências ambientais. A dieta é uma das influências do meio ambiente, existindo uma relação forte entre a composição da dieta e o risco de DCV (Lusis, 2000).

A aterosclerose constitui o elemento-chave na patogénese da doença cardiovascular e pode ser considerada como uma combinação complexa do transporte de lípidos e distúrbios do metabolismo com inflamação crónica. Os níveis plasmáticos elevados de forma permanente de colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos predispõem ao desenvolvimento de placas ateroscleróticas, ao passo que o aumento das lipoproteínas de alta densidade (HDL) parece ser protetora (Loktionov, 2003).

2.2.1.1. Hipertensão arterial

A hipertensão arterial constitui um elemento patogénico importante em doenças cardiovasculares. Hoje em dia encontra-se bem documentado que inúmeros fatores genéticos estão envolvidos na regulação da pressão arterial e alguns padrões genéticos podem ser responsáveis pelo aumento da pressão arterial(Luft, 2002).

A hipertensão arterial é um dos componentes da síndrome metabólica associada à obesidade e da influência dos fatores dietéticos que alteram a homeostase energética, que indica que poderão estar associados ao aumento da pressão arterial. Sabe-se também que a perda de peso em indivíduos obesos hipertensos geralmente leva à diminuição da pressão sanguínea em simultâneo(Hermansen, 2000).

O cloreto de sódio é o único fator de risco dietético bem definido para predispor à hipertensão. No entanto, as respostas da pressão arterial aos aumentos e diminuições no consumo de sal na dieta podem ser heterogéneas, já que apenas cerca de 15% dos indivíduos são sensíveis ao sódio. Para os outros 85%, a eliminação de sal a partir da dieta não tem efeito sobre a pressão sanguínea(Luft e Weinberger, 1997).

Genes polimórficos implicados na regulação da pressão sanguínea incluem os genes do sistema renina-angiotensina, incluindo aqueles que codificam o angiotensinogénio (AGT), enzima conversora da angiotensina (ACE), e da aldosterona sintetase (CYP11B2; (Hermansen, 2000). No entanto, não existem evidências das interações entre variantes polimórficas desses genes e fatores dietéticos. Existem também alguns relatos que associam a hipertensão humana com polimorfismos em algumas subunidades da proteína G (GNAS1) e recetores adrenérgicos mas a evidência não é suficiente (Loktionov, 2003). Assim, o trabalho para tentar perceber porque é que algumas pessoas controlam a sua hipertensão com a dieta, enquanto outros exigem intervenção medicamentosa (Loktionov, 2003) persiste como um inatingido objetivo da nutrigenómica.

2.2.1.2. Trombose arterial

A trombose das artérias afetadas pela aterosclerose constitui o principal mecanismo que leva a síndromes coronárias e cerebrovasculares agudas. O desequilíbrio de múltiplos fatores que fazem parte do sistema de coagulação sanguínea pode levar a estados de

hipercoagulação aumentando a probabilidade de trombose. Tanto fatores ambientais como genéticos estão envolvidos. A dieta, a ingestão de gordura, especialmente em excesso pode provocar estado hipercoagulação pós-prandial (Anderson *et al.*, 2001). Vários polimorfismos genéticos afetam a hemóstase tal como, polimorfismos em genes que codificam glicoproteínas de superfície de plaquetas bem como polimorfismos em fatores da coagulação, incluindo genes envolvidos nos sistemas anticoagulantes e fibrinolíticos (Franco e Reitsma, 2001).

Um dos polimorfismos associados a trombose arterial é o polimorfismo da MTHFR, em que há uma alteração na enzima responsável pela produção de metionina que resulta num aumento de homocisteína, levando a um aumento do risco de doença trombótica (Miyaki *et al.*, 2005)

2.2.2. Associação da genética a doenças neurológicas

O envelhecimento significativo da população tem aumentado a frequência de muitas doenças relacionadas com distúrbios neurológicos, tais como, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e demência. Portanto, o efeito profilático e terapêutico da alimentação relacionada com estas doenças tem sido um tema muito abordado (Fenech *et al.*, 2011). Neste contexto, as variantes de genes envolvidos no metabolismo dos lípidos têm sido associados ao desenvolvimento de doenças tais como a doença de Alzheimer e Parkinson (Adibhatla e Hatcher, 2008). O gene que codifica a variante ApoE4 (alelo APOEε4) tem sido apontada como um fator de risco significativo para a doença de Alzheimer (Puglielli, 2008). Da mesma forma, um polimorfismo no citocromo P450 monooxigenase CYP2D6 (o citocromo P450 é responsável pelo metabolismo de vários neurolépticos, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação seletiva da serotonina e β-bloqueadores), tem sido associado com o risco de doença de Alzheimer e doença de Parkinson (Coutts e Urichuk, 1999). Vários estudos realizados em roedores em que foram usados suplementos dietéticos de fitonutrientes têm gerado resultados promissores sobre a suscetibilidade genética para a doença de Alzheimer e doenças de Parkinson (Oster e Pillot, 2010). No entanto, este conhecimento ainda não é suficiente para fazer recomendações específicas para cada genótipo em seres humanos. Na tentativa de retardar a doença de Alzheimer foram usados antioxidantes que demonstraram um efeito protetor contra o peptídeo β amiloide, que induz o stress oxidativo (Pocernich *et al.*, 2011).

Particularmente, a vitamina E e os vários polifenóis, tais como quercetina e resveratrol têm sido propostos por serem úteis no tratamento da doença de Alzheimer. Além disso, as associações entre diferentes padrões, e do risco de doença de Alzheimer ou a função cognitiva foram avaliadas em idosos (Gu e Scarmeas, 2011). O resultado deste estudo indicou que uma maior ingestão de frutas, legumes, peixes, nozes e menor consumo de carnes, laticínios, gordura e doces parece estar associada à menor probabilidade de défices cognitivos ou redução do risco de doença de Alzheimer. Além disso, um estudo em 249 pacientes com diagnóstico de doença de Parkinson no Japão, indicou que o consumo de ácido fólico, vitamina B12 e riboflavina não está associada ao risco de doença de Parkinson. No entanto, o estudo indicou que a baixa ingestão de vitamina B6, mas não de ácido fólico, vitamina B12 ou riboflavina apresentaram um risco aumentado para a doença (Murakami *et al.*, 2010). Um outro estudo realizado em doentes com doença de Parkinson demonstrou que o maior consumo de vitamina E e β -caroteno pode estar associado à diminuição do risco da doença de Parkinson (Miyake *et al.*, 2011). Ácidos gordos omega-3 (n-3FAS) foram identificados por proporcionar um mecanismo de proteção ao nível celular e neuronal, incluindo a modulação da cascata inflamatória após a lesão cerebral traumática. Novos estudos indicam que os efeitos benéficos podem ser estendidos para a administração de n-3FAS antes da lesão. Quantidades seguras de ácido eicosapentaenóico e docosahexaenóico (até 3.000 mg por dia) devem ser consideradas não apenas pelos seus benefícios à saúde em geral, mas particularmente para os atletas e soldados, expostos ao risco de impactos cerebrais. Além disso, alguns compostos fenólicos presentes em especiarias e ervas têm efeitos preventivos contra várias condições patológicas relacionadas com a idade em doenças neurodegenerativas. Por exemplo compostos fenólicos, tais como o ácido cafeico fenetilo éster e ácido ferúlico, devido às suas propriedades antioxidantes permitem a defesa do DNA e dos lípidos contra a oxidação por ação de espécies reativas de oxigénio (ROS) tendo assim um efeito benéfico na prevenção e ou tratamento de distúrbios ligados ao stress oxidativo incluindo a doença de Alzheimer. Foi ainda demonstrado que a nutrição desempenha um papel de extrema importância na esclerose múltipla (EM) e na esclerose lateral amiotrófica (ELA; (Riccio, 2011). A nutrição na EM tem sido apontada como um dos fatores ambientais envolvidos na sua patogénese. Moléculas alimentares saudáveis têm um papel pleiotrópico e têm a capacidade de alterar o metabolismo das células, de anabolismo para catabolismo, e diminuição da inflamação através da interação com recetores nucleares e fatores de transcrição. O controlo nutricional e uma combinação hipocalórica, dieta baixa em

gordura, incluindo vitaminas específicas, oligoelementos e integradores alimentares, tais como óleo de peixe e polifenóis são abordagens potenciais para retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos doentes com EM (Riccio, 2011). Doentes com ELA demonstraram alterações no estado nutricional, na ingestão e no gasto energético, portanto, é importante manter um balanço energético neutro para prevenir a desnutrição e complicações, como o consumo de energia que se encontrava abaixo das recomendações dietéticas diárias em 70% dos doentes com ELA (Genton *et al.*, 2011). Particularmente, o estilo de vida e fatores sociais na sociedade moderna tem contribuído para o consumo limitado de frutas, legumes, cereais integrais e peixes oleosos. Em seu lugar tem aumentado a ingestão de carboidratos refinados, gorduras alteradas, carne, produtos lácteos e produtos químicos sintéticos. Os nutricionistas descobriram como os fatores nutricionais específicos podem gerar respostas fisiológicas com uma influência sobre o humor e contribuir para um comportamento antissocial. A melhoria da dieta, identificação de intolerâncias alimentares, desequilíbrios hormonais, níveis de açúcar no sangue, deficiências enzimáticas e outros fatores podem, portanto desempenhar um papel importante nos distúrbios comportamentais e de humor (Galasko *et al.*, 2012).

2.3. Nutrigenómica e fatores genéticos de risco

Várias doenças crónicas como a obesidade, diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), doenças cardiovasculares (DCV) e síndrome metabólica (SM) têm a sua patogénese relacionada com fatores ambientais e genéticos. A dieta é um fator ambiental que pode contribuir para a incidência e gravidade destas doenças crónicas. No entanto, por outro lado os componentes da dieta podem ter um efeito modulador nos fenótipos dependentes da variação genética (interação gene – nutriente; Afman *et al.*, 2006).

Estudos de genómica nutricional demonstram importantes associações de polimorfismos com o consumo de nutrientes, como a gordura em particular. Foi demonstrado que na população em geral o consumo de gorduras é capaz de determinar o efeito de alguns polimorfismos (gene da lípase hepática e gene da apolipoproteína) no metabolismo das lipoproteínas (Gillies, 2003).

2.3.1. Associação da genética com a obesidade e diabetes mellitus

A Diabetes Mellitus (DM) de tipo 2 (DMT2) é considerada uma epidemia mundial e estima-se um aumento da sua prevalência de 2.8% para 4.4% até 2030 (Wild et al, 2004). Estudos recentes demonstraram a interação entre genes e nutrientes em doentes com DM, nomeadamente em doentes com DMT2, e também em indivíduos obesos (Wild *et al.*, 2004).

Mudanças no estilo de vida dos indivíduos, como o consumo calórico excessivo e a redução da atividade física estão associados à predisposição genética para o excesso de peso (Maes et al, 1997).

Um estudo baseado em 24 variantes de 19 genes envolvidos no metabolismo de uma dieta personalizada de calorias controladas foi desenvolvido para um programa de redução de peso. Nesse estudo 50 indivíduos que receberam um plano de dieta pessoal e aconselhamento de exercício físico revelaram uma perda de peso superior e melhor controlo sobre o peso perdido comparativamente ao grupo controlo (43 indivíduos) que receberam uma dieta e aconselhamento de exercício físico (Arkadianos et al, 2007).

Num outro estudo, 51 indivíduos com excesso de peso ou obesidade, com cinco SNP em quatro genes foram submetidos a uma dieta personalizada e seguidos por seis semanas. Verificou-se neste estudo que houve algum sucesso com a introdução da dieta personalizada, no entanto, também se verificou que as pessoas têm dificuldade em mudar os hábitos alimentares e a aderir ao exercício físico (Frayling et al, 2007). A proteína da obesidade e da massa de gordura associada (Trunnelle *et al.*) possui uma variante genética comum (rs9939609) no primeiro intrão, que está associado a um aumento do risco de obesidade e DMT2 (Dina et al, 2007). Outros estudos descobriram uma relação com a variante FTO e atividade física (Abbasi et al, 2002), sugerindo que a presença da variante FTO aumenta a suscetibilidade à obesidade, não somente num ambiente com excesso de alimentos disponíveis, mas também quando a atividade física não é estimulada. Também demonstrou que a obesidade está correlacionada com a resistência à insulina (Jeurnink et al, 2012).

III. Biomarcadores

O uso de um biomarcador para indicar uma resposta biológica aos alimentos selecionados e componentes alimentares é crítico, uma vez que estudos de intervenção de longo prazo são difíceis de concluir por múltiplas razões, incluindo o custo. Qualquer medida que reflete uma mudança de um processo bioquímico, estrutura ou função, pode servir como um biomarcador útil. Vários marcadores podem ser usados com sucesso para distinguir entre estados saudáveis e doentes, e em alguns casos para prever no futuro a suscetibilidade à doença. Embora os fatores de risco, incluindo diabetes mellitus, tabagismo, hipertensão e hipercolesterolemia, tenham sido associados ao risco de desenvolvimento de aterosclerose sintomática, os biomarcadores mais sensíveis podem oferecer sinais precoces de mudanças no risco. Por exemplo, marcadores relacionados com o metabolismo dos lípidos, como a lipoproteína-A e a apolipoproteína A-1 estão associados positivamente e negativamente, respetivamente, com a doença aterosclerótica prematura, no entanto pode haver ainda sinais que poderão prever a doença (Ordovas, 2006). Marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa (PCR) e fibrinogénio bem como marcadores trombóticos, como o dímero de fibrina D (DD) e o ativador do plasminogénio tecidual estão a receber uma maior atenção pelo seu valor preditivo. Mesmo fatores relacionados com a nutrição, tais como, a homocisteína elevada no plasma (hiperhomocisteinémia) têm sido associados com a presença de doença aterosclerótica arterial e da sua progressão. É altamente improvável que um biomarcador isolado preveja totalmente o risco de doença, portanto vários biomarcadores sensíveis, confiáveis e de baixo custo são necessários para avaliar adequadamente os benefícios e os riscos associados ao consumo de alimentos específicos, e seus componentes bioativos. A quantidade e a duração das exposições dietéticas podem provocar mudanças no destino (e nos biomarcadores) e provocar resultados fenotípicos. Fatores de suscetibilidade podem influenciar este processo. A avaliação da ingestão alimentar, realizada por meio de várias técnicas, tais como questionários de frequência alimentar, é fundamental para os estudos sobre a relação entre dieta e saúde. Dadas as diversas mudanças no teor de componentes alimentares individuais, os indicadores de consumo biológico, como mostrado pela concentração em circulação, ou noutra tecido, podem ser particularmente úteis para refletir a quantidade de componente alimentar bioativo ou metabolito presente nas células, tecidos ou fluidos corporais. A avaliação de indicadores de entrada é relativamente simples analiticamente, mas a sua utilização é complicada pela necessidade

de se conhecer o período de medição ótima após o consumo. E também pela variação das taxas de metabolismo, de acumulação através de tecidos e fluidos biológicos (Kohlmeier, 1995). Estes e outros erros de medição podem ter efeitos profundos sobre a forma como os dados dietéticos são interpretados (Paeratakul et al, 1998).

Um exemplo interessante sobre a relação entre dados do questionário dietético e concentrações circulantes é destacado num estudo para o licopeno, um componente bioativo de alimentos, realizado pela Investigação Prospetiva Europeia sobre Cancro e Nutrição (EPIC; Jenab et al, 2005). A concentração sérica de licopeno foi relatada como apresentando-se inversamente relacionada com o risco de cancro da próstata. Investigadores da EPIC mediram o consumo de tomates (crus e cozidos) e produtos de tomate (molhos, pastas, ketchup) em 521.000 indivíduos com questionários dietéticos específicos do país em 10 países. Obtiveram concentrações plasmáticas de licopeno em um subgrupo de 3.089 indivíduos de 16 regiões EPIC (100 homens e 100 mulheres por região). A correlação geral do total de tomates e da ingestão de produtos de tomate com licopeno no plasma foi de 0,33, o coeficiente de correlação intra-região foi 0,23, enquanto a correlação entre a região foi de 0,53. Estas correlações modestas entre o consumo dietético de tomate e a concentração de licopeno no sangue podem dever-se à imprecisão das medições alimentares, bem como às variações na biodisponibilidade e absorção do licopeno. Os métodos de cozimento e tempero de tomate, produtos de tomate e os métodos de consumo podem também afetar a biodisponibilidade do licopeno. Além disso, estas baixas correlações de tomates e produtos de tomate com licopeno no plasma podem estar relacionadas com o intervalo de tempo entre a exposição e a colheita de sangue, especialmente tendo em conta as fortes variações sazonais no consumo de tomate e seus produtos. Este exemplo ilustra a complexidade da avaliação da exposição dietética e a necessidade de novas abordagens. Embora as células de soro e de sangue tenham sido frequentemente utilizados para avaliar a exposição aos componentes dos alimentos bioativos, a avaliação dos componentes dos alimentos bioativos não pode ser sempre preditivo do tecido alvo. Amostras de substitutos, como as células descamadas, podem oferecer uma oportunidade não-invasiva para avaliar exposições e respostas fisiológicas nos tecidos-alvo. Uma fonte de células descamadas para o tecido oral ou esofágico pode presumivelmente ser encontrada na saliva. Devido à possível utilização do chá na prevenção do cancro bucal e de esôfago, alguns investigadores mediram os níveis salivares de catequinas do chá em seis voluntários humanos depois de o beber. Embora

as células descamadas na saliva não tenham sido isoladas neste estudo, os resultados sugerem que as catequinas de chá foram absorvidas através da mucosa oral e que a saliva, uma fonte de células-esfoliada pode ser outra fonte de material biológico, em que é possível a avaliação da exposição dietética de certos componentes de alimentos bioativos e seus efeitos fisiológicos (Yang et al,1999).

Os biomarcadores são particularmente úteis para se poder prever uma resposta potencialmente prejudicial, muito antes que ela ocorra, particularmente quando são universalmente aceites como sendo confiáveis (Schatzkin e Gail, 2002). Os biomarcadores mais comuns são o índice de massa corporal, pressão arterial e colesterol. No entanto, os biomarcadores mais sensíveis são necessários para detetar mudanças subtis muito antes de surgirem complicações da doença. Muitos outros biomarcadores estão a começar a surgir para que se possa monitorizar de modo eficaz o impacto dos hábitos alimentares sobre o crescimento e desenvolvimento, incluindo o fator de crescimento derivado de plaquetas, fator transformador de crescimento, fator de crescimento de fibroblastos básico, fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento semelhante à insulina, e fator de crescimento de hepatócitos (Fletcher et al, 2005.). Um exemplo de biomarcador que é influenciada pela dieta vem de estudos sobre a capacidade do óleo de peixe para suprimir a produção do fator de necrose tumoral (TNF- α) e mediar a resposta inflamatória. Sabe-se bem que o TNF- α é um mediador da inflamação e que a elevada produção de TNF- α tem efeitos adversos durante a doença. No entanto, o biomarcador também é influenciado pela genética do consumidor, uma vez que a resposta é influenciada por polimorfismos no gene do TNF- α . Estudos revelam que os homens com elevada produção de TNF- α inerente eram mais sensíveis aos efeitos anti-inflamatórios de óleo de peixe em comparação com os homens com níveis menores de produção de TNF- α (Grimble et al, 2002).

O campo da nutrigenómica e biomarcadores associados está a ajudar a mostrar a forma como os nutrientes têm a capacidade de modular processos dentro dos tecidos humanos. No entanto, há muitos desafios que devem ser enfrentados quando se trata de investigação nutricional e genómica. As pessoas geralmente não comem um alimento de cada vez, e por vezes torna-se difícil saber quanto é que foi consumido, qual ou quais os componentes da dieta que trouxeram um efeito positivo ou negativo na saúde, e se os componentes dos alimentos estão a atuar sozinhos ou em combinação. No geral, será necessária uma variedade de biomarcadores que podem monitorizar a ingestão

(exposição), alvo molecular (efeito) e variação em resposta (suscetibilidade) para desenvolver um perfil para um indivíduo que reflete o efeito da dieta sobre o desempenho global e saúde. Para avaliar os benefícios dos alimentos ou dos seus componentes, deve ser dada mais atenção à análise da variabilidade da resposta entre as populações e os indivíduos, os pontos fortes de qualquer associação ou correlação, a especificidade da relação, a reversibilidade da resposta, e a base biológica para todos os benefícios propostos (Prentice et al, 2006).

IV. Nutrigenômica e epigenética: manter a saúde e prevenir doenças

Os mecanismos epigenéticos são capazes de moldar a expressão genética através de mudanças na estrutura dos cromossomas (Delaval et al, 2004). Os cromossomas são constituídos a partir da condensação da cromatina, sendo esta formada por um complexo de DNA e proteínas, as histonas (Pierce, 2005). Assim como exemplo de mecanismos epigenéticos temos a metilação do DNA (Figura 6) e a acetilação das histonas. Estes mecanismos têm implicações no que se refere ao risco de doenças, tais como o cancro, a obesidade e a diabetes mellitus (Kaput,2007).

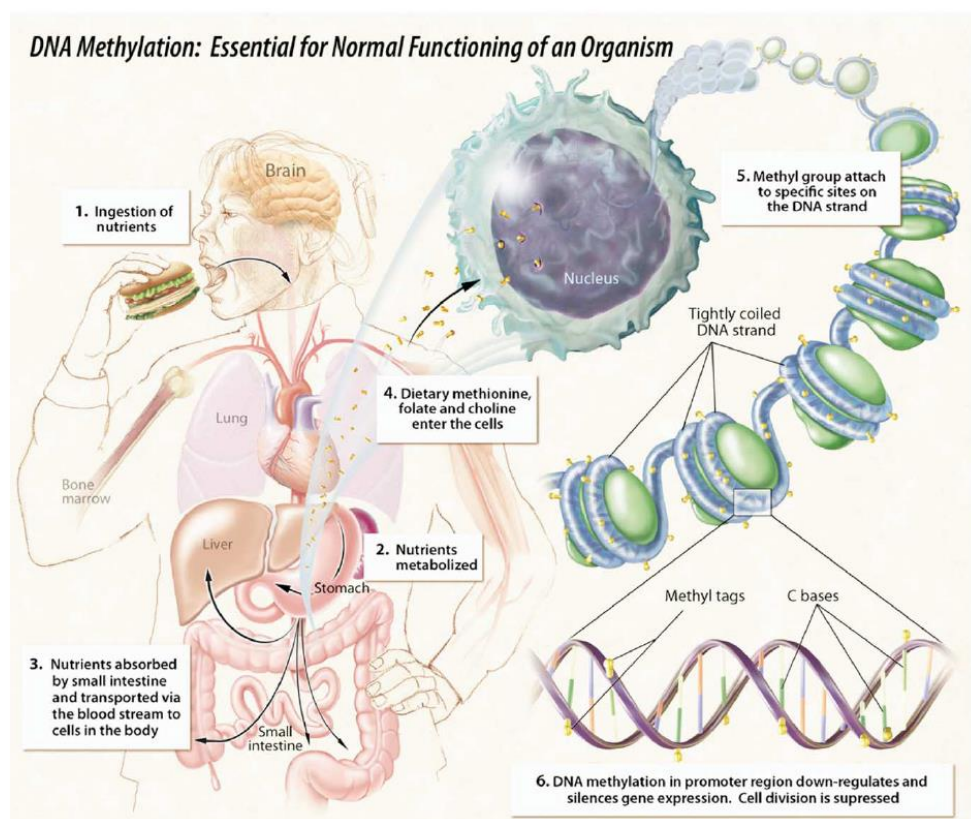


Figura 6- Fatores dietéticos e a regulação da metilação do DNA(Trujillo et al., 2006)

A maioria das mudanças epigenéticas surgem na vida do ser humano em momentos específicos, ou seja, desde a fase intra-uterina, passando pelo desenvolvimento do recém-nascido, pela puberdade e por fim na terceira idade (Hoyo, 2011). O epigenoma é assim mais vulnerável durante a embriogénese. Marcas epigenéticas podem ser herdadas de uma geração para a outra, diretamente pela preservação através da meiose ou indiretamente na

próxima geração através da replicação em condições, em que a mudança epigenética ocorreu em primeiro lugar (Gluckman et al, 2009).

Organismos em desenvolvimento parecem particularmente suscetíveis a mudanças epigenéticas. Os efeitos da nutrição de qualidade inferior durante o período de periconcepcional mostram a sensibilidade epigenética dessa fase de desenvolvimento (Sinclair et al, 2007, Heijmans et al, 2008).

Caracterizar os perfis dos genes controlados epigeneticamente permite dar a conhecer biomarcadores precoces da doença, exposição, intervenção e eficácia. Numa segunda fase estes marcadores devem traduzir-se em diagnóstico precoce, de indivíduos com uma predisposição para a doença na idade adulta e pode finalmente levar a novas abordagens terapêuticas que previnam e tratem doenças antes que os sintomas clássicos se tornem visíveis (Yajnik, 2004).

A capacidade dos fatores ambientais para moldar a saúde e a doença envolve mecanismos epigenéticos que medeiam as interações gene-ambiente. A influência de pequenos RNAs reguladores e micro RNAs sobre a transcrição gênica é também reconhecida cada vez mais como um mecanismo fundamental de regulação do gene epigenético. Assim, vários estudos de interação gene – ambiente convencionais esforçam-se para entender como os indivíduos com diferentes genótipos respondem a vários fatores ambientais e como essas respostas mudam com o tempo. O campo interdisciplinar da epigenômica ambiental dá importância ao potencial dos fatores nutricionais e ambientais para influenciar o feto, o adulto e regulação do gene epigenético transgeracional resultando em inúmeras consequências fenotípicas (Jirtle et al, 2007).

Características determinadas epigeneticamente produzem padrões de desenvolvimento interessantes em muitos animais, mas a detecção desses padrões pode ser indireta. Estas requerem técnicas especiais de ensaio, que podem ocultar as complexidades dos padrões. Alguns animais têm padrões de cores epigeneticamente determinados, onde a considerável complexidade pode ser facilmente observada. Um estudo realizado em ratos utilizou o gene agouti que é observada em ratinhos com o alelo viável amarelo cutia A^{vy} como biossensor epigenético para caracterizar fatores nutricionais e ambientais que afetam a regulação do gene epigenético e posterior fenótipo adulto. Inicialmente foi utilizado para investigar os efeitos de um fitoestrogênio das plantas no epigenoma fetal (Dolinoy et al, 2004). Em que, as isoflavonas representam uma classe de fitoestrogênios

presentes na soja e produtos de soja que atuam em vários sistemas biológicos, incluindo recetor de estrogénio e não-estrogénio, nas vias de sinalização mediada por recetores (Valachovicova et al,2004).

A suplementação alimentar materna com genisteína, a principal isoflavona presente na soja, mudou a distribuição da cor do pêlo A^{vy} para castanho. Esta mudança fenotípica marcada foi mediada pelo aumento da metilação do DNA de seis locais CpG dentro da A^{vy} IAP. O grau de metilação de DNA em tecidos das três camadas germinais (cérebro, rim e fígado) foi correlacionada indicando que a influência da genisteína na metilação do DNA ocorre durante o desenvolvimento embrionário precoce. Os efeitos observados da genisteína no epigenoma serve como uma explicação plausível para a menor incidência de certos tipos de cancro em comparação com os asiáticos ocidentais, bem como o aumento da incidência de cancro em asiáticos que imigram para os Estados Unidos (Lee et al, 1991).

Assim, no futuro é importante determinar se a co-exposição à genisteína e dadores de metilos, tais como, o ácido fólico, ou a presença de outras isoflavonas podem de alguma forma inadequada metilar o epigenoma. Isto é, nomeadamente crítico para crianças que consomem fórmulas de soja (Ziegler *et al.*, 1993).

V. Conclusão

A nutrigenómica representa, um novo campo de investigação na ciência da nutrição. Como ciência investiga a forma como os nutrientes influenciam o funcionamento dos genes no organismo humano. Assim, em paralelo com a utilização de ferramentas avançadas de Genética Molecular (as “ómicas”) contribui para uma melhor compreensão de como a dieta interage com o genoma humano de forma a alterar o fenótipo e por sua vez influenciar a resposta à dieta.

Todos os anos morrem milhares de pessoas vítimas de doenças crónicas, tais como, cancro, obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares. A dieta tem um papel muito importante tanto para acelerar quanto para prevenir o desenvolvimento deste tipo de doenças. Com efeito, a dieta é, entre todos os fatores ambientais, o que mais influência exerce sobre o comportamento dos nossos genes. Desde a nossa vida uterina, os nutrientes e outros compostos dos alimentos começam a interagir com os genes modelando a sua expressão. Assim, ainda que não seja possível ou ético modificar os genes humanos, a dieta constitui uma excelente ferramenta para modificar a sua expressão. Importa assim, estudar de modo preciso a influência dos nutrientes e compostos bioativos na estrutura e expressão génica, bem como as consequências de polimorfismos génicos nas necessidades de nutrientes e compostos bioativos e no risco do aparecimento de doenças. Precisamente o alvo de estudo da Nutrigenética e da nutrigenómica.

Podemos pois considerar que a nutrigenómica se trata de uma ciência multidisciplinar nascida a partir do conhecimento do genoma e que tem um papel fundamental na prevenção de doenças. Este ramo da ciência introduziu assim uma perspetiva inovadora de propor recomendações nutricionais que passam a ser individualizadas de acordo com as necessidades específicas de cada pessoa, influenciadas pelas suas características genéticas. Um importante objetivo da nutrigenómica é assim o de estabelecer a nutrição personalizada com base no genótipo para promover a saúde e reduzir o risco de doenças. De acordo com o padrão particular de variação genética, um aconselhamento personalizado pode ser gerado com recomendações sobre a dieta e estilo de vida personalizando objetivos específicos em nutrição e exercício físico, ajustando e selecionando a alimentação de acordo com a variabilidade genética do perfil metabólico de cada indivíduo.

A dieta baseada na nutrigenómica pode ser uma ferramenta muito útil para ajudar o indivíduo a atingir um teor de nutrientes ideal e aumentar a motivação e a manutenção de mudanças no estilo de vida a longo prazo. A partir de todos estes conhecimentos, poderá ser possível elaborar-se uma dieta personalizada de forma a reduzir a predisposição genética para determinadas doenças. Uma alimentação personalizada baseada no DNA representa uma alternativa muito promissora para o estabelecimento de recomendações nutricionais mais direcionadas e efetivas para a promoção da saúde.

Acredita-se ainda que a nutrigenómica será responsável por alterações na maneira como os alimentos serão cultivados, processados e consumidos., que resultará na produção de alimentos com composição química mais adequada às necessidades dos indivíduos e à manutenção da saúde.

Dessa forma, torna-se importante que se compreenda, que mudanças no estilo de vida bem como a realização de dietas adequadas, poderão contribuir para uma melhor qualidade de vida, podendo ser considerado o primeiro passo para alcançar esse objetivo.

A nutrigenómica emergiu assim como uma área de pesquisa que está em rápido desenvolvimento com grande potencial para realizar descobertas que podem mudar a forma como as orientações alimentares para as populações e recomendações para os indivíduos, são estabelecidos e aconselhados no futuro. A nutrigenómica será assim um importante instrumento na promoção de saúde fundamentado em interações individualizadas, e por isso mais eficazes.

VI. Bibliografia

- Adibhatla, R. M. e Hatcher, J. F. (2008). Altered lipid metabolism in brain injury and disorders. *Subcell Biochem*, 49. pp. 241-68.
- Aggarwal, B. B. e Shishodia, S. (2006). Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem Pharmacol*, 71. pp. 1397-421.
- Anderson, R. A., Jones, C. J. e Goodfellow, J. (2001). Is the fatty meal a trigger for acute coronary syndromes. *Atherosclerosis*, 159. pp. 9-15.
- Ardekani, A. M. e Jabbari, S. (2009). Nutrigenomics and cancer. *Avicenna J Med Biotechnol*, 1. pp. 9-17.
- Astley, S. B. (2007). An introduction to nutrigenomics developments and trends. *Genes Nutr*, 2. pp. 11-3.
- Azuaje, F., Devaux, Y. e Wagner, D. (2009). Computational biology for cardiovascular biomarker discovery. *Brief Bioinform*, 10. pp. 367-77.
- Baessler, A., *et al.* (2005). Genetic linkage and association of the growth hormone secretagogue receptor (ghrelin receptor) gene in human obesity. *Diabetes*, 54. pp. 259-67.
- Bergamini, E., *et al.* (2004). The role of macroautophagy in the ageing process, anti-ageing intervention and age-associated diseases. *Int J Biochem Cell Biol*, 36. pp. 2392-404.
- Bergmann, M. M., *et al.* (2006). Bioethics in human nutrigenomics research: European Nutrigenomics Organisation workshop report. *Br J Nutr*, 95. pp. 1024-7.
- Birt, D. F. (2001). Soybeans and cancer prevention: a complex food and a complex disease. *Adv Exp Med Biol*, 492. pp. 1-10.
- Bosron, W. F., Magnes, L. J. e Li, T. K. (1983). Kinetic and electrophoretic properties of native and recombined isoenzymes of human liver alcohol dehydrogenase. *Biochemistry*, 22. pp. 1852-7.
- Bostick, R. M. (2000). Nutrition and colon cancer prevention. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme*, 4. pp. 67-85; discussion 85-6.
- Boyapati, S. M., *et al.* (2005). Soyfood intake and breast cancer survival: a followup of the Shanghai Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res Treat*, 92. pp. 11-7.

- Burkitt, D. P. (1971). Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Cancer*, 28. pp. 3-13.
- Carbone, M. e Pass, H. I. (2004). Multistep and multifactorial carcinogenesis: when does a contributing factor become a carcinogen? *Semin Cancer Biol*, 14. pp. 399-405.
- Carlson, C. S., *et al.* (2004). Mapping complex disease loci in whole-genome association studies. *Nature*, 429. pp. 446-52.
- Carpenter, K. J. (2003). A short history of nutritional science: part 1 (1785-1885). *J Nutr*, 133. pp. 638-45.
- Chavez, A. e Munoz De Chavez, M. (2003). Nutrigenomics in public health nutrition: short-term perspectives. *Eur J Clin Nutr*, 57 Suppl 1. pp. S97-100.
- Chesson, A. e Collins, A. (1997). Assessment of the role of diet in cancer prevention. *Cancer Lett*, 114. pp. 237-45.
- Cohen, G., *et al.* (2011). Role of lipid peroxidation and PPAR-delta in amplifying glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes*, 60. pp. 2830-42.
- Cooper, R. (2012). Green tea and theanine: health benefits. *Int J Food Sci Nutr*, 63 Suppl 1. pp. 90-7.
- Corella, D. e Ordovas, J. M. (2009). Nutrigenomics in cardiovascular medicine. *Circ Cardiovasc Genet*, 2. pp. 637-51.
- Corthesy-Theulaz, I., *et al.* (2005). Nutrigenomics: the impact of biomics technology on nutrition research. *Ann Nutr Metab*, 49. pp. 355-65.
- Coutts, R. T. e Urichuk, L. J. (1999). Polymorphic cytochromes P450 and drugs used in psychiatry. *Cell Mol Neurobiol*, 19. pp. 325-54.
- Couzin, J. (2004). Genomics. Consensus emerges on HapMap strategy. *Science*, 304. pp. 671-3.
- Cuzick, J. (2000). Future possibilities in the prevention of breast cancer: breast cancer prevention trials. *Breast Cancer Res*, 2. pp. 258-63.
- D'ambrosio, S. M. (2007). Phytonutrients: A more natural approach toward cancer prevention. *Semin Cancer Biol*, 17. pp. 345-6.
- Davis, C. D. e Milner, J. A. (2007). Biomarkers for diet and cancer prevention research: potentials and challenges. *Acta Pharmacol Sin*, 28. pp. 1262-73.

- Debusk, R. M., *et al.* (2005). Nutritional genomics in practice: where do we begin? *J Am Diet Assoc*, 105. pp. 589-98.
- Ebner, O. A. e Selbach, M. (2011). Whole cell proteome regulation by microRNAs captured in a pulsed SILAC mass spectrometry approach. *Methods Mol Biol*, 725. pp. 315-31.
- El-Khairy, L., *et al.* (1999). Lifestyle and cardiovascular disease risk factors as determinants of total cysteine in plasma: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr*, 70. pp. 1016-24.
- El-Soheemy, A. (2007). Nutrigenetics. *Forum Nutr*, 60. pp. 25-30.
- Elshorbagy, A. K., *et al.* (2012a). Dietary cystine level affects metabolic rate and glycaemic control in adult mice. *J Nutr Biochem*, 23. pp. 332-40.
- Elshorbagy, A. K., *et al.* (2012b). Cysteine and obesity: consistency of the evidence across epidemiologic, animal and cellular studies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 15. pp. 49-57.
- Elshorbagy, A. K., *et al.* (2012c). The association of cysteine with obesity, inflammatory cytokines and insulin resistance in Hispanic children and adolescents. *PLoS One*, 7. pp. e44166.
- Enciso, J. M. e Hirschi, K. K. (2007). Nutrient regulation of tumor and vascular endothelial cell proliferation. *Curr Cancer Drug Targets*, 7. pp. 432-7.
- Fenech, M., *et al.* (2011). Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *J Nutrigenet Nutrigenomics*, 4. pp. 69-89.
- Ferguson, L. R., *et al.* (2007). Nutrigenomics and gut health. *Mutat Res*, 622. pp. 1-6.
- Fiehn, O. (2002). Metabolomics--the link between genotypes and phenotypes. *Plant Mol Biol*, 48. pp. 155-71.
- Forsberg, L., De Faire, U. e Morgenstern, R. (2001). Oxidative stress, human genetic variation, and disease. *Arch Biochem Biophys*, 389. pp. 84-93.
- Franco, R. F. e Reitsma, P. H. (2001). Gene polymorphisms of the haemostatic system and the risk of arterial thrombotic disease. *Br J Haematol*, 115. pp. 491-506.

- Frosst, P., *et al.* (1995). A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*, 10. pp. 111-3.
- Fuchs, D., *et al.* (2005). Proteomics in nutrition research: principles, technologies and applications. *Br J Nutr*, 94. pp. 302-14.
- Galasko, D. R., *et al.* (2012). Antioxidants for Alzheimer disease: a randomized clinical trial with cerebrospinal fluid biomarker measures. *Arch Neurol*, 69. pp. 836-41.
- Garosi, P., *et al.* (2005). Defining best practice for microarray analyses in nutrigenomic studies. *Br J Nutr*, 93. pp. 425-32.
- Gaziano, J. M. e Buring, J. E. (1998). Alcohol intake, lipids and risks of myocardial infarction. *Novartis Found Symp*, 216. pp. 86-95; discussion 95-110.
- Genton, L., *et al.* (2011). Nutritional state, energy intakes and energy expenditure of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *Clin Nutr*, 30. pp. 553-9.
- German, J. B., *et al.* (2004). Metabolomics in the opening decade of the 21st century: building the roads to individualized health. *J Nutr*, 134. pp. 2729-32.
- Gibney, M. J., *et al.* (2005). Metabolomics in human nutrition: opportunities and challenges. *Am J Clin Nutr*, 82. pp. 497-503.
- Greenwald, P., Clifford, C. K. e Milner, J. A. (2001). Diet and cancer prevention. *Eur J Cancer*, 37. pp. 948-65.
- Gu, Y. e Scarmeas, N. (2011). Dietary patterns in Alzheimer's disease and cognitive aging. *Curr Alzheimer Res*, 8. pp. 510-9.
- Hadi, S. M., *et al.* (2007). Oxidative breakage of cellular DNA by plant polyphenols: a putative mechanism for anticancer properties. *Semin Cancer Biol*, 17. pp. 370-6.
- Hermansen, K. (2000). Diet, blood pressure and hypertension. *Br J Nutr*, 83 Suppl 1. pp. S113-9.
- Iannaccone, P. M., Weinberg, W. C. e Deamant, F. D. (1987). On the clonal origin of tumors: a review of experimental models. *Int J Cancer*, 39. pp. 778-84.
- Jansen, M. C., *et al.* (1999). Dietary fiber and plant foods in relation to colorectal cancer mortality: the Seven Countries Study. *Int J Cancer*, 81. pp. 174-9.
- Jiang, R., *et al.* (2003). Genome-wide evaluation of the public SNP databases. *Pharmacogenomics*, 4. pp. 779-89.

- Junien, C. e Gallou, C. (2004). Cancer nutrigenomics. *World Rev Nutr Diet*, 93. pp. 210-69.
- Kaput, J. e Rodriguez, R. L. (2004). Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiol Genomics*, 16. pp. 166-77.
- Kauwell, G. P. (2005). Emerging concepts in nutrigenomics: a preview of what is to come. *Nutr Clin Pract*, 20. pp. 75-87.
- Klug W.S., C. M., Spencer C., Palladino M. (2011). Concepts of genetics. *In: (Ed.)^(Eds.)* 10 ed.
- Knowles, L. M. e Milner, J. A. (2003). Diallyl disulfide induces ERK phosphorylation and alters gene expression profiles in human colon tumor cells. *J Nutr*, 133. pp. 2901-6.
- Krishnan, A. V., *et al.* (2007). Potentiation of the growth-inhibitory effects of vitamin D in prostate cancer by genistein. *Nutr Rev*, 65. pp. S121-3.
- Kussmann, M., Raymond, F. e Affolter, M. (2006). OMICS-driven biomarker discovery in nutrition and health. *J Biotechnol*, 124. pp. 758-87.
- Laconi, E., Doratiotto, S. e Vineis, P. (2008). The microenvironments of multistage carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*, 18. pp. 322-9.
- Lamartiniere, C. A., *et al.* (2002). Genistein chemoprevention: timing and mechanisms of action in murine mammary and prostate. *J Nutr*, 132. pp. 552S-558S.
- Leong, N. M., *et al.* (2003). Early life risk factors in cancer: the relation of birth weight to adult obesity. *Int J Cancer*, 103. pp. 789-91.
- Lieber, C. S. (2000). ALCOHOL: its metabolism and interaction with nutrients. *Annu Rev Nutr*, 20. pp. 395-430.
- Livingston, R. J., *et al.* (2004). Pattern of sequence variation across 213 environmental response genes. *Genome Res*, 14. pp. 1821-31.
- Loktionov, A. (2003). Common gene polymorphisms and nutrition: emerging links with pathogenesis of multifactorial chronic diseases (review). *J Nutr Biochem*, 14. pp. 426-51.
- Luft, F. C. (2002). Hypertension as a complex genetic trait. *Semin Nephrol*, 22. pp. 115-26.
- Luft, F. C. e Weinberger, M. H. (1997). Heterogeneous responses to changes in dietary salt intake: the salt-sensitivity paradigm. *Am J Clin Nutr*, 65. pp. 612S-617S.

- Lusis, A. J. (2000). Atherosclerosis. *Nature*, 407. pp. 233-41.
- Maclellan, W. R., Wang, Y. e Lusis, A. J. (2012). Systems-based approaches to cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 9. pp. 172-84.
- Martin, K. R. (2007). Using nutrigenomics to evaluate apoptosis as a preemptive target in cancer prevention. *Curr Cancer Drug Targets*, 7. pp. 438-46.
- Marugame, T., *et al.* (2003). Relation of plasma folate and methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism to colorectal adenomas. *Int J Epidemiol*, 32. pp. 64-6.
- Mathers, J. C. e Hesketh, J. E. (2007). The biological revolution: understanding the impact of SNPs on diet-cancer interrelationships. *J Nutr*, 137. pp. 253S-258S.
- Milner, J. A. (2006). Diet and cancer: facts and controversies. *Nutr Cancer*, 56. pp. 216-24.
- Milner, J. A. (2008). Nutrition and cancer: essential elements for a roadmap. *Cancer Lett*, 269. pp. 189-98.
- Miyake, Y., *et al.* (2011). Dietary intake of antioxidant vitamins and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Eur J Neurol*, 18. pp. 106-13.
- Miyaki, K., *et al.* (2005). Assessment of tailor-made prevention of atherosclerosis with folic acid supplementation: randomized, double-blind, placebo-controlled trials in each MTHFR C677T genotype. *J Hum Genet*, 50. pp. 241-8.
- Moriarty, R. M., Naithani, R. e Surve, B. (2007). Organosulfur compounds in cancer chemoprevention. *Mini Rev Med Chem*, 7. pp. 827-38.
- Motulsky, A. G. (1999). If I had a gene test, what would I have and who would I tell? *Lancet*, 354 Suppl 1. pp. SI35-7.
- Muller, M. e Kersten, S. (2003). Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet*, 4. pp. 315-22.
- Murakami, K., *et al.* (2010). Dietary intake of folate, vitamin B6, vitamin B12 and riboflavin and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Br J Nutr*, 104. pp. 757-64.
- Murtaugh, M. A., *et al.* (2007). Diet composition and risk of overweight and obesity in women living in the southwestern United States. *J Am Diet Assoc*, 107. pp. 1311-21.

- Mutch, D. M., Wahli, W. e Williamson, G. (2005). Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J*, 19. pp. 1602-16.
- Nafee, T. M., *et al.* (2008). Epigenetic control of fetal gene expression. *BJOG*, 115. pp. 158-68.
- Nicholson, J. K. e Lindon, J. C. (2008). Systems biology: Metabonomics. *Nature*, 455. pp. 1054-6.
- Norheim, F., *et al.* (2012). Molecular nutrition research: the modern way of performing nutritional science. *Nutrients*, 4. pp. 1898-944.
- Nothlings, U., *et al.* (2009). Meat and heterocyclic amine intake, smoking, NAT1 and NAT2 polymorphisms, and colorectal cancer risk in the multiethnic cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18. pp. 2098-106.
- Olefsky, J. M. (1979). Comparison of the effects of insulin and insulin-like agents on different aspects of adipocyte metabolism. *Horm Metab Res*, 11. pp. 209-13.
- Ordovas, J. (2007). Diet/genetic interactions and their effects on inflammatory markers. *Nutr Rev*, 65. pp. S203-7.
- Ordovas, J. M. e Corella, D. (2004). Nutritional genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 5. pp. 71-118.
- Ordovas, J. M., *et al.* (1995). Effect of apolipoprotein E and A-IV phenotypes on the low density lipoprotein response to HMG CoA reductase inhibitor therapy. *Atherosclerosis*, 113. pp. 157-66.
- Ordovas, J. M. e Mooser, V. (2004). Nutrigenomics and nutrigenetics. *Curr Opin Lipidol*, 15. pp. 101-8.
- Osier, M. V., *et al.* (2002). A global perspective on genetic variation at the ADH genes reveals unusual patterns of linkage disequilibrium and diversity. *Am J Hum Genet*, 71. pp. 84-99.
- Oster, T. e Pillot, T. (2010). Docosahexaenoic acid and synaptic protection in Alzheimer's disease mice. *Biochim Biophys Acta*, 1801. pp. 791-8.
- Page, G. P., *et al.* (2003). A design and statistical perspective on microarray gene expression studies in nutrition: the need for playful creativity and scientific hard-mindedness. *Nutrition*, 19. pp. 997-1000.

- Parsian, A., Cloninger, C. R. e Zhang, Z. H. (2000). Functional variant in the DRD2 receptor promoter region and subtypes of alcoholism. *Am J Med Genet*, 96. pp. 407-11.
- Philip, M., Rowley, D. A. e Schreiber, H. (2004). Inflammation as a tumor promoter in cancer induction. *Semin Cancer Biol*, 14. pp. 433-9.
- Pocernich, C. B., *et al.* (2011). Nutritional approaches to modulate oxidative stress in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 8. pp. 452-69.
- Pogribny, I. P., *et al.* (2006). Irreversible global DNA hypomethylation as a key step in hepatocarcinogenesis induced by dietary methyl deficiency. *Mutat Res*, 593. pp. 80-7.
- Puglielli, L. (2008). Aging of the brain, neurotrophin signaling, and Alzheimer's disease: is IGF1-R the common culprit? *Neurobiol Aging*, 29. pp. 795-811.
- Rapuri, P. B., *et al.* (2001). Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr*, 74. pp. 694-700.
- Regateiro, J. F. (2003). *Manual de Genética Médica*. Coimbra.
- Riccio, P. (2011). The molecular basis of nutritional intervention in multiple sclerosis: a narrative review. *Complement Ther Med*, 19. pp. 228-37.
- Ruxton, C. H., *et al.* (2004). The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. *J Hum Nutr Diet*, 17. pp. 449-59.
- Sempos, C. T., Liu, K. e Ernst, N. D. (1999). Food and nutrient exposures: what to consider when evaluating epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr*, 69. pp. 1330S-1338S.
- Sharp, L. e Little, J. (2004). Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and colorectal neoplasia: a HuGE review. *Am J Epidemiol*, 159. pp. 423-43.
- Sonnenschein, C. e Soto, A. M. (2008). Theories of carcinogenesis: an emerging perspective. *Semin Cancer Biol*, 18. pp. 372-7.
- Surh, Y. J. (2003). Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer*, 3. pp. 768-80.
- Trujillo, E., Davis, C. e Milner, J. (2006). Nutrigenomics, proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics. *J Am Diet Assoc*, 106. pp. 403-13.
- Trunnelle, K. J., *et al.* (2014). Urinary Pyrethroid and Chlorpyrifos Metabolite Concentrations in Northern California Families and Their Relationship to Indoor

Residential Insecticide Levels, Part of the Study of Use of Products and Exposure Related Behavior (SUPERB). *Environ Sci Technol*. pp.

Van Duyn, M. A. e Pivonka, E. (2000). Overview of the health benefits of fruit and vegetable consumption for the dietetics professional: selected literature. *J Am Diet Assoc*, 100. pp. 1511-21.

Wang, J., *et al.* (2006). Proteomics and its role in nutrition research. *J Nutr*, 136. pp. 1759-62.

Wei, M., *et al.* (2008). Estrogen receptor alpha, BRCA1, and FANCF promoter methylation occur in distinct subsets of sporadic breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*, 111. pp. 113-20.

Whitfield, P. D., German, A. J. e Noble, P. J. (2004). Metabolomics: an emerging post-genomic tool for nutrition. *Br J Nutr*, 92. pp. 549-55.

Wild, S., *et al.* (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27. pp. 1047-53.

Wu, A. H. (2001). Soy and risk of hormone-related and other cancers. *Adv Exp Med Biol*, 492. pp. 19-28.

Yang, K., *et al.* (2008). Dietary induction of colonic tumors in a mouse model of sporadic colon cancer. *Cancer Res*, 68. pp. 7803-10.

Yang, K., *et al.* (2007). Molecular targets of calcium and vitamin D in mouse genetic models of intestinal cancer. *Nutr Rev*, 65. pp. S134-7.

Yu, S. e Kong, A. N. (2007). Targeting carcinogen metabolism by dietary cancer preventive compounds. *Curr Cancer Drug Targets*, 7. pp. 416-24.

Zhang, X., *et al.* (2008). Novel omics technologies in nutrition research. *Biotechnol Adv*, 26. pp. 169-76.

Ziegler, R. G., *et al.* (1993). Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst*, 85. pp. 1819-27.