

48. Yang CS, Wang ZY, Tea and cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1038-49.
49. Dorant E, Van Den Brandt PA, Goldbohm RA et al. Garlic and its significance for the prevention of cancer in humans: a critical review. *Br J Cancer* 1993; 67:424-9.
50. Xu HX, Sun R, Nie H et al. A five-year prospective study on the relationship between garlic and gastric cancer. *Chinese J Cancer Res* 1989; 1:60-2.
51. Campos FG, Waitzberg DL, Haber-Gama A. Influência da dieta na gênese do câncer colorretal. In: Waitzberg DL. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu, 2004. p.247-52.
52. Sociedade Brasileira de Coloproctologia. Introdução à campanha de conscientização sobre câncer do intestino. Disponível em: URL: <http://www.combate-aocancer.org.br/>. Acessado em 2 de agosto de 2007.
53. Oliveira T, Angelis EC. Terapia nutricional e reabilitação do paciente com câncer de cabeça e pescoço. In: Ikemori EHA, Oliveira T, Serralheiro IFD, Shibus E, Cortim TH, Tamin LA et al. *Nutrição em oncologia*. 1ed. São Paulo: Lemar, 2003. p.83-108.
54. Salvajoli JV, Santos EC. Radio-oncologia. In: Kowalski LR, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF. *Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia*. 2.ed. São Paulo: Âmbito Editores, 2002. p.92-9.
55. Waitzberg DL, Alves CC, Mazza RPJ. Consequências nutricionais do tratamento cirúrgico do trato gastrointestinal. In: Waitzberg DL. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu, 2004. p.407-24.
56. Barbosa JAG, Freitas MIF, Correia MITD. Terapia nutricional no paciente com câncer: a percepção do paciente. In: Waitzberg DL. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu, 2004. p.510-3.
57. Nadalin W, Aguiar PB. Consequências nutricionais do tratamento radioterápico do câncer. In: Waitzberg DL. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu, 2004. p.425-30.
58. Waitzberg DL, Alves CC, Mazza RPJ. O sobrevivente de câncer gástrico e sua dieta. In: Waitzberg DL. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu, 2004. p.443-9.
59. Planas VM, Puiggrós LC, Portella MCP et al. Postoperatório de esofagogastrectomia y de gastrectomia. In: León SM, Calaya PS. *Manual de recomendaciones nutricionales al alta hospitalaria*. Barcelona: Novartis Consumer Health, 2001. p.7-12.
60. Kudsk KA, LI J, Renegar KB. Loss of upper respiratory tract immunity with parenteral feeding. *Ann Surg* 1996; 223: 629-35, discussion 635-8.
61. Baxter YC, Waitzberg DL. Dietoterapia em cirurgia. In: Gonçalves EL, Waitzberg DL. *Metabolismo na prática cirúrgica*. São Paulo: Sarvier, 1993. p.159-78.
62. Dias MCG. Câncer. In: Cuppari L. *Nutrição clínica no adulto*. Barueri: Manole, 2002. p.223-34.
63. Correia MITD, Rego LO. Efeitos da terapia nutricional pós-operatória. In: Waitzberg DL. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu, 2004. p.549-53.
64. Vasconcelos MLL. Nutrição enteral. In: Cuppari L. *Nutrição clínica no adulto*. São Paulo: Manole, 2002. p.369-90.
65. Waitzberg DL. Câncer. In: Waitzberg DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. São Paulo: Atheneu, 2001. p.1381-93.
66. Vasconcelos MLL. Gorduras vegetais e animais, aminoácidos e câncer. In: Waitzberg DL. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu, 2004. p.179-86.

CAPÍTULO 10

PERSPECTIVAS DE APLICAÇÃO DA BIOLOGIA MOLECULAR NA ÁREA DE NUTRIÇÃO: NUTRIGENÔMICA

Thomas Prates Ong
Fernando Salvador Moreno

INTRODUÇÃO

Desde o início da década de 1990, ressalta-se que a regulação da expressão gênica por nutrientes representa uma das principais fronteiras de estudo na área de nutrição.¹ Apesar disso, durante essa década a nutrição foi bastante lenta na aplicação das oportunidades oferecidas pela biologia molecular.² Por outro lado, observou-se, recentemente, a integração dessas duas áreas na disciplina de nutrição.³ Mais especificamente, a nutrigenômica surgiu no contexto do pós-genoma humano e é considerada área-chave para a nutrição nessa década.⁴

A conclusão do projeto Genoma Humano foi um marco científico do século XXI.⁵ Seu objetivo, bastante ambicioso, foi o de mapear todo o nosso material genético. De acordo com os dados obtidos, que foram inicialmente publicados em 2001,^{6,7} calcula-se que o nosso genoma contenha de 25 a 30 mil genes, valor bem menor, por sinal, do que os 120 mil que se antecipava.⁵ Vale ressaltar que, apesar de todos os esforços despendidos no projeto Genoma Humano, não se sabe, ainda, qual a função de boa parte de nossos genes.⁸

Nesse contexto, é a genômica funcional que busca elucidar a função de todos os genes do genoma, bem como a sua interação com o meio ambiente.^{9,10} Diversos são os fatores que alteram a expressão gênica, como, por exemplo, consumo de medicamentos, exposição a poluentes, prática de exercício físico, estresse e, inclusive, a alimentação.¹¹ Considerando-se que os alimentos representam o fator ambiental ao qual estamos constantemente expostos, destaca-se que são os hábitos alimentares os principais responsáveis pelas alterações na expressão gênica.¹¹ Nesse contexto, a partir do Projeto Genoma Humano, surgiram as diferentes “ômicas”, que buscam caracterizar a interação desses fatores ambientais com o genoma. Assim, a farmacogenômica estuda a interação fármaco-gene, a toxicogenômica, a interação toxificante-gene e a nutrigenômica, por sua vez, a interação nutriente-gene.^{9,11} Essas compõem o que se convencionou denominar a revolução das “ômicas”.^{11,12}

A nutrigenômica pode ser considerada uma das “ômicas” mais recentes. A primeira menção na literatura ocorreu apenas em 1999.¹³ Podem levar a uma certa confusão os diferentes termos utilizados, que incluem “nutragenômica”, “nutroengenômica”, “nutrigenômica”, “nutrição molecular”, embora os mais usuais sejam “genômica nutricional”, “nutrigenômica” e “nutrigenética”. Os autores que utilizam o termo “genômica nutricional” consideram que essa seja composta por duas disciplinas representadas pela nutrigenômica e nutrigênica.¹⁴ Outros consideram genômica nutricional e nutrigenômica sinônimas.¹⁵

Entre as diferentes definições para nutrigenômica,¹¹ pode-se destacar aquela que a considera o estudo da regulação da expressão gênica por nutrientes e compostos bioativos.^{8,14,15} A nutrigenética, por sua vez, pode ser considerada o estudo do impacto da variação genética na resposta à dieta.^{8,14,15} De qualquer forma, à medida que essa área amadurecer, essas distinções desaparecerão,¹⁶ uma vez que será impossível considerar isoladamente a influência da dieta no genoma e do genoma na resposta à dieta.¹⁷

Atualmente existe o consenso de que a alimentação é um dos principais fatores relacionados ao desenvolvimento de doenças crônicas

não-transmissíveis (DCNT).¹⁸ A principal repercussão prática da pesquisa em nutrição refere-se ao estabelecimento de recomendações nutricionais ideais para a redução do risco dessas doenças e promoção da saúde.¹¹ Nesse sentido, a partir das melhores evidências científicas disponíveis, diferentes organizações têm elaborado recomendações nutricionais visando à redução do risco de doenças como as cardiovasculares, câncer e diabetes.¹¹ Entretanto, destaca-se que nem todos se beneficiariam da mesma forma de tais recomendações, uma vez que não se levou em conta as profundas diferenças que os indivíduos apresentam na resposta à dieta.^{11,18}

Assim, o principal objetivo da nutrigenômica é o de estabelecer recomendações nutricionais personalizadas, ou “sob medida”, que sejam mais efetivas para a redução do risco das DCNT.^{3,8,11,14} Para tanto, é imprescindível que se elucide de que forma os nutrientes e compostos bioativos dos alimentos influenciam a nossa saúde ao interagirem com o genoma, modulando sua expressão (nutrigenômica).^{3,5,9,12} Além disso, é necessário também que se identifiquem quais as características genéticas do indivíduo que influenciam suas necessidades de nutrientes e compostos bioativos, a forma pela qual respondem a determinados padrões alimentares e, também, o seu risco maior ou menor para determinadas DCNT (nutrigenética) (Figura 10.1).^{3,8,11,14}

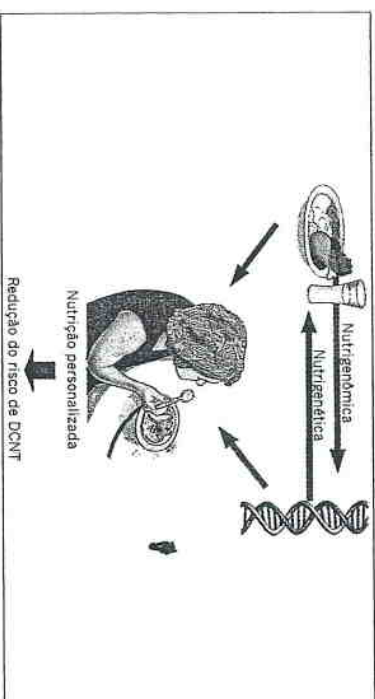


Figura 10.1 Nutrigenômica, nutrigenética e nutrição personalizada.

A nutrigenômica baseia-se no seguinte conjunto de princípios:^{3,19}

- ▶ dietas inadequadas em determinados indivíduos e em determinadas situações representam fatores de risco para DCNT;
- ▶ nutrientes e compostos bioativos, normalmente presentes nos alimentos, alteram a expressão gênica e/ou estrutura do genoma;
- ▶ a influência da dieta na saúde depende da estrutura genética do indivíduo;
- ▶ determinados genes e suas variantes comuns são regulados pela dieta e podem participar de DCNT;
- ▶ intervenções dietéticas baseadas na necessidade e no estado nutricional, bem como no genótipo, podem ser utilizadas para desenvolver uma nutrição personalizada que otimize a saúde e previna ou mitigue DCNT.

FUNDAMENTOS DA BIOLOGIA MOLECULAR

O termo *genoma* refere-se à totalidade do material genético que se encontra nos cromossomos de um organismo. Seres humanos normalmente apresentam 23 pares de cromossomos, dos quais 22 são autossômicos e 1 é sexual (XX ou XY). No núcleo das células, esses cromossomos, compostos por DNA, com carga negativa, encontram-se enrolados em torno de um conjunto de histonas, que são proteínas com carga positiva. Essa associação entre DNA e proteína, chamada de *cromatina*, permite a compactação nuclear dos cromossomos, que são moléculas longas. O genoma humano contém cerca de 3 bilhões de nucleotídeos, que são compostos por um açúcar, a desoxirribose, que se liga a um fosfato e a uma das bases adenina, citosina, guanina ou timina. Desse total, apenas 5% representam sequências correspondentes aos 30 mil genes.⁵

Os genes, unidades fundamentais da hereditariedade, contêm a informação para a produção das diferentes proteínas necessárias ao funcionamento das células. Expressão gênica refere-se ao processo pelo qual são sintetizadas as diferentes proteínas do organismo.^{5,14}

Exemplos de proteínas envolvidas em processos nutricionais são os hormônios como a insulina; receptores, como o da própria insulina; transportadores de nutrientes, como ácidos graxos; carboidratos e minerais; citocinas, como as interleucinas; fatores de transcrição; e, ainda, enzimas, que participam das diferentes reações bioquímicas que compõem o metabolismo. A informação para a produção de todas essas proteínas se encontra nas sequências de bases no DNA que caracterizam os genes.^{5,20}

O gene pode ser dividido em diferentes regiões que codificam ou não para a proteína (Figura 10.2). Uma região regulatória e não-codificadora é o promotor, que se encontra anteriormente à região codificadora do gene. Essa, por sua vez, é dividida em regiões denominadas íntrons e éxons. Os éxons, mas não os íntrons, contêm a sequência que codifica para as proteínas. A expressão gênica ocorre em duas etapas fundamentais: transcrição e tradução⁵ (Figura 10.2).

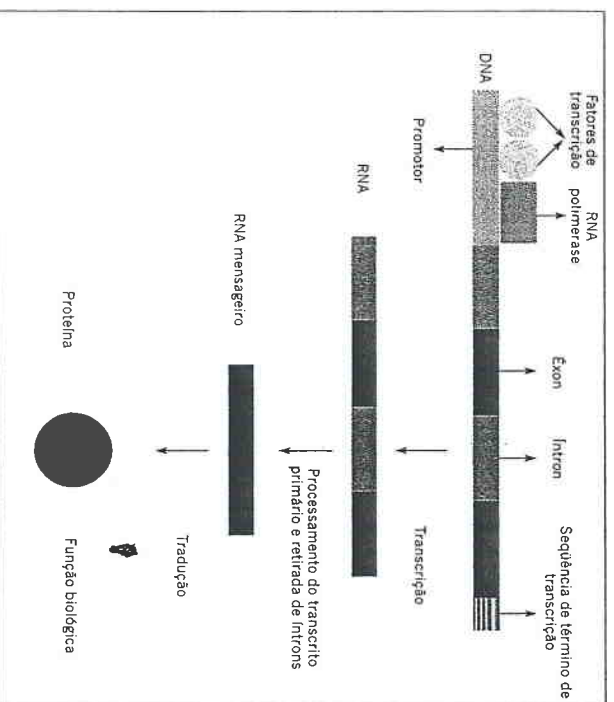


Figura 10.2 Expressão gênica.

Na transcrição ocorre a produção de uma molécula de RNA dentro do núcleo celular. Essa molécula, também denominada de transcrito primário, é produzida a partir de uma sequência informada em uma das duas fitas de DNA, com auxílio de uma enzima denominada RNA-polimerase. Diferentemente do DNA, o RNA contém a base uracila no lugar da timina, um açúcar ribose, ao invés de desoxirribose, e encontra-se na forma de fita simples. Para que a transcrição se inicie é necessário que a enzima RNA-polimerase se posicione na região promotora do gene. A ligação de proteínas, os fatores de transcrição, aos elementos de resposta (seqüências específicas na região promotora) pode promover ou inibir a transcrição do gene. Mais especificamente, os fatores de transcrição podem induzir alterações conformacionais no gene e, dessa forma, influenciar a capacidade de ligação da RNA-polimerase à região promotora. Pode-se dizer que o promotor gênico funcionaria como um “interruptor do gene”, que seria “ligado” ou “desligado” pelos fatores de transcrição.^{5,20}

Após se ligar à região promotora, a RNA-polimerase separa a dupla fita de DNA e polimeriza nucleotídeos de RNA de acordo com a seqüência de uma das duas fitas do DNA. Isso significa que para cada adenina, citosina, guanina e timina na fita molde de DNA serão pareados uma uracila (o RNA não tem timina), guanina, citosina e adenina no transcrito primário. O final da transcrição ocorre quando a RNA-polimerase atinge região específica no gene, denominada seqüência de terminação.^{5,20} (Figura 10.2).

Ainda no núcleo, o transcrito primário é submetido a diferentes processamentos, que incluem a retirada dos íntrons (seqüências que não codificam aminoácidos) por um processo denominado de *splicing*, e junção dos éxons (seqüências que codificam aminoácidos) sendo, então, transformado na molécula de RNA mensageiro, também denominado transcrito maduro.^{5,20} A possibilidade de processamento alternativo da molécula do transcrito primário, em que alguns éxons podem se tornar íntrons, resulta na produção de proteínas diferentes a partir de um mesmo gene. Estima-se que os cerca de 30 mil genes no genoma humano originariam algo em torno de 100 mil proteínas.^{5,8} (Figura 10.2).

Na tradução, que ocorre no citoplasma, o RNA mensageiro terá sua mensagem traduzida nos ribossomos e originará a proteína, que exercerá a função biológica. Nesse caso, cada três bases no RNA mensageiro representam um códon, que codifica ou não para um aminoácido. Das 64 combinações de tripletos de bases do RNA (4 x 4 x 4 = 64 combinações das bases adenina, citosina, guanina e uracila), 3 não codificam para aminoácidos e representam os códons de parada da síntese protéica (UAA, UAG e UGA), enquanto os outros 61 códons codificam para os 20 aminoácidos. Isso significa que um mesmo aminoácido pode ser codificado por diferentes códons, de modo que se diz que o código genético é degenerado ou redundante.⁵

O controle da homeostase celular, frequentemente perdido nas DCNT, depende da produção de diferentes proteínas nas quantidades e nos momentos adequados. Ou seja, para que o equilíbrio seja mantido na célula, é necessário que a expressão gênica seja muito bem regulada. Esse controle ocorre em diferentes pontos, tanto durante quanto após a transcrição.^{8,21}

NUTRIENTES E COMPOSTOS BIOATIVOS DOS ALIMENTOS

Os efeitos mais importantes dos alimentos no organismo ocorrem em nível molecular e podem ser tanto benéficos quanto deletérios, dependendo de quais genes têm a atividade alterada.²² Dessa forma, a influência da nutrição na saúde e na doença não poderá ser elucidada sem um profundo entendimento acerca da influência dos nutrientes e compostos bioativos dos alimentos no genoma.⁸

Esses componentes dos alimentos podem modular a expressão gênica por mecanismos bastante complexos e dinâmicos,¹⁰ independentes de hormônios.²³ Essa versatilidade no controle da síntese de diferentes proteínas, em última instância, resulta em um impacto profundo no fenótipo celular e amplia a influência de componentes dos alimentos, não apenas como provedores de energia ou co-fatores enzimáticos, em processos como o metabolismo, proliferação, diferenciação e morte celular, frequentemente alterados em DCNT.²⁴ Vale destacar que na regulação da expressão gênica

frente a alterações nutricionais, tanto os sistemas hormonal e/ou neural quanto os próprios nutrientes e compostos bioativos e seus metabólitos têm papel importante.²³

Do ponto de vista nutrigenômico, nutrientes e compostos bioativos podem ser entendidos como sinais da dieta que, ao serem detectados por sensores celulares, desencadearão alterações na expressão gênica, ou seja, aumento e/ou redução da síntese de proteínas, de modo que ocorram adaptações às mudanças metabólicas e a homeostase seja mantida.⁸

Nutrientes e compostos bioativos dos alimentos podem influenciar a expressão gênica de forma direta ou indireta, também em nível transcricional ou pós-transcricional³ (Figura 10.3). Na forma direta, os nutrientes e compostos bioativos, ou ainda seus metabólitos, atuam no interior do núcleo da célula. Lá se ligam a fatores de transcrição e induzem ou inibem a transcrição do gene. Na forma indireta, esses componentes dos alimentos não se ligam diretamente a fatores de transcrição no núcleo. Nesse caso, sua ação ocorre no citoplasma da célula ou mesmo fora dela, em nível de membrana plasmática. A partir da interação de nutrientes e compostos bioativos com receptores de membrana ou quinases (enzimas que atuam na fosforilação de diferentes substratos), ocorrerá ativação e/ou inativação de diferentes proteínas citoplasmáticas, geralmente por processos de fosforilação, que resultará, em última instância e dependendo do caso, na ativação ou inativação de um fator de transcrição.³

Descrevem-se ações diretas em nível transcricional por parte de ácidos graxos e vitaminas como A e D, que interagem com fatores de transcrição representados por receptores nucleares.³ Ações indiretas em nível transcricional são atribuídas a compostos bioativos como o resveratrol (vinho tinto), catequinas (chá verde) e genisteína (soja) que são capazes de inibir, por exemplo, a ativação do fator nuclear de transcrição kappa B (NFkB).²⁵ Além disso, ações em nível pós-transcricional são atribuídas ao ferro²¹ e aos carotenóides.²⁶

Os receptores nucleares compõem uma superfamília de fatores de transcrição, que constituem os principais sensores de nutrientes.⁸ Em humanos, existem 48 membros, sendo parte ativada por vitaminas e lipídios:^{8,27} ácido retinóico (receptor ativado por ácido reti-

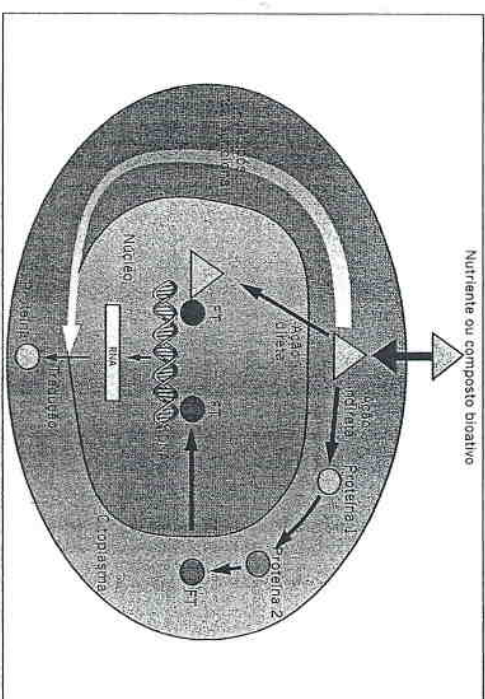


Figura 10.3 Controle da expressão gênica por nutrientes e compostos bioativos dos alimentos. FT: fator de transcrição.

nóico – RAR; receptor ativado pelo retinóide X – RXR), vitamina D (receptor de vitamina D – VDR), ácido graxos (receptor ativado por proliferadores de peroxissomos – PPAR), metabólitos do colesterol, os oxisteróis (receptor hepático X – LXR) e ácidos biliares (receptor ativado pelo farnesóide X, FXR). A ligação desses nutrientes e metabólitos a seus respectivos receptores nucleares resulta, geralmente, na indução da transcrição de genes e síntese de proteínas que influenciarão o metabolismo, a absorção de nutrientes e, também, os processos celulares como proliferação, diferenciação e apoptose, entre outros.³

Entre as diferentes funções da vitamina D, destaca-se sua ação no aumento da absorção intestinal de cálcio. Assim, quando as concentrações plasmáticas desse mineral começam a se reduzir, o calcitriol (forma ativa da vitamina D) atuará no enterócito, estimulando a absorção de cálcio proveniente da dieta^{28,29} (Figura 10.4). No núcleo do enterócito, o VDR forma um heterodímero com o RXR. Por não estarem ativados pelos seus ligantes (calcitriol e ácido retinóico, respectivamente), os receptores nucleares que formam esse heterodímero encontram-se inativados e associados aos promotores de

genes, que codificam para proteínas importantes para promover a absorção intestinal de cálcio. Um exemplo é a calbindina, responsável pelo transporte intracelular do mineral. Quando o calcitriol e o ácido retinóico se ligam aos respectivos receptores nucleares, esse heterodímero (VDR-RXR) é ativado e as alterações conformacionais no DNA permitirão que a RNA-polimerase inicie a transcrição, no caso, do gene para calbindina. A maior síntese dessa proteína possibilitará que mais cálcio seja transportado no interior do enterócito e, então, seja absorvido para o plasma.^{28,29} Esse exemplo ilustra um modo pelo qual um nutriente, mais especificamente um metabólito, influencia a expressão gênica em nível transcricional e de forma direta.

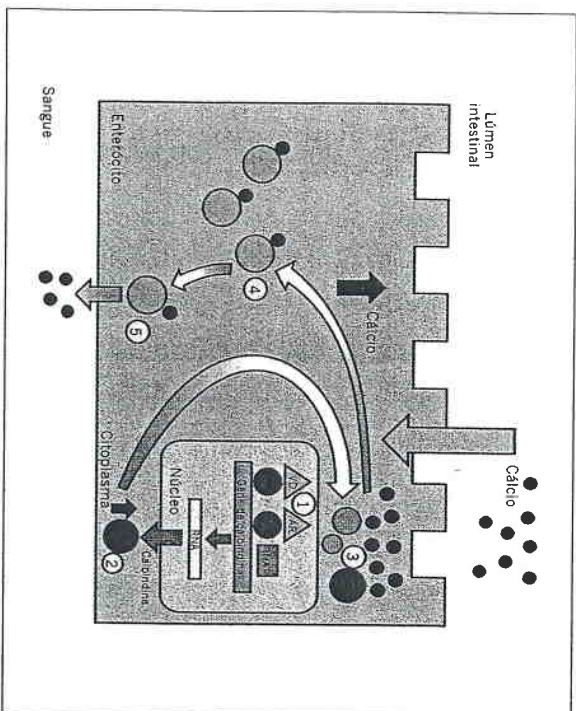


Figura 10.4

Vitamina D e indução da expressão do gene da calbindina no enterócito.
 1. A ligação de vitamina D (calcitriol) e ácido retinóico aos seus respectivos receptores nucleares VDR e RXR ativa a expressão do gene da calbindina. 2. Ocorre maior síntese do transportador intracelular de cálcio. 3. A calbindina sintetizada liga-se ao cálcio captado pelo enterócito. 4. A calbindina transporta o cálcio dentro do enterócito. 5. A calbindina facilita o transporte do cálcio para o plasma. AR: ácido retinóico; VD: vitamina D (calcitriol); RNAP: RNA-polimerase; RXR: receptor do retinóide; X: VDR: receptor de vitamina D.

Uma família de fatores de transcrição, envolvida com o controle da síntese de colesterol e ácidos graxos, é a proteína ligadora do elemento regulado por esterol (SREBP).³⁰ Essa família encontra-se associada à membrana do retículo endoplasmático, juntamente com a proteína ativadora da clivagem de SREBP (SCAP) (Figura 10.5). A SCAP funciona como um sensor de esteróis, incluindo o colesterol. Quando as concentrações de colesterol diminuem na célula, o complexo SREBP-SCAP migra para o complexo de Golgi, onde a SREBP será processada por determinadas proteases. Com isso, a forma ativa de SREBP é liberada e se transloca para o núcleo da célula. Lá irá se ligar à região promotora do gene para a hidroximetilglutaril coenzima A redutase, principal enzima na biossíntese do colesterol, e induzirá sua transcrição. Por outro lado, quando a célula não se encontra depleta de colesterol, o complexo SREBP-SCAP permanece associado, na forma inativa, à membrana do retículo endoplasmático.³⁰ Esse exemplo ilustra a forma indireta pela qual o colesterol influencia a expressão de um gene relacionado à sua própria biossíntese.

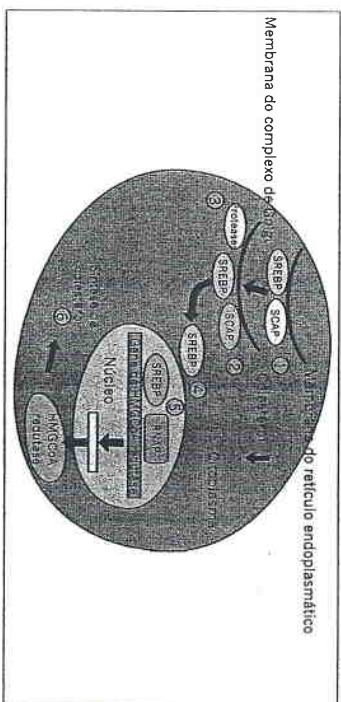


Figura 10.5

Indução da expressão do gene da HMGCoA redutase pelo SREBP.
 1. A redução na concentração de colesterol é detectada pela proteína SCAP, que atua como sensor de colesterol. 2. O complexo SREBP/SCAP migra do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi. 3. A SREBP é processada por proteases, liberando a sua forma ativa. 4. A forma ativa de SREBP se transloca para o núcleo celular. 5. A SREBP ativa induz a expressão do gene da hidroximetilglutaril coenzima A. 6. Ocorre síntese de colesterol. HMGCoA redutase: hidroximetilglutaril coenzima A; RNAP: RNA-polimerase; SREBP: proteína ligadora do elemento regulado por esterol; SCAP: proteína ativadora da clivagem de SREBP.

O ferro é um nutriente que modula a expressão gênica em nível pós-transcricional.²¹ A quantidade desse mineral nas células deve ser muito bem regulada. Apesar do ferro ter diversas funções nutricionais, seu excesso pode resultar em processos deletérios, tais como aumento do estresse oxidativo. Assim, quando há muito ferro na célula, esse nutriente deve ser armazenado ligado à ferritina. Nesse caso, preferencialmente, deve ocorrer expressão do gene da ferritina. Como a célula já apresenta quantidades suficientes de ferro, não haverá necessidade de absorção de ferro plasmático, transportado pela transferrina. Desse modo, não deverá ocorrer expressão do gene do receptor de transferrina. Por outro lado, quando as concentrações de ferro se encontram reduzidas, o oposto ocorrerá: haverá expressão preferencial do gene do receptor de transferrina, para aumentar a absorção do nutriente, e menor expressão de ferritina.³¹

Essa regulação da homeostase celular do ferro envolve a participação de proteínas reguladoras de ferro (IRP),^{20,32} que funcionam como sensores desse mineral. Quando há pouco ferro na célula, essas proteínas se ligam à molécula de RNA mensageiro para o gene do receptor de transferrina (Figura 10.6). Mais especificamente,

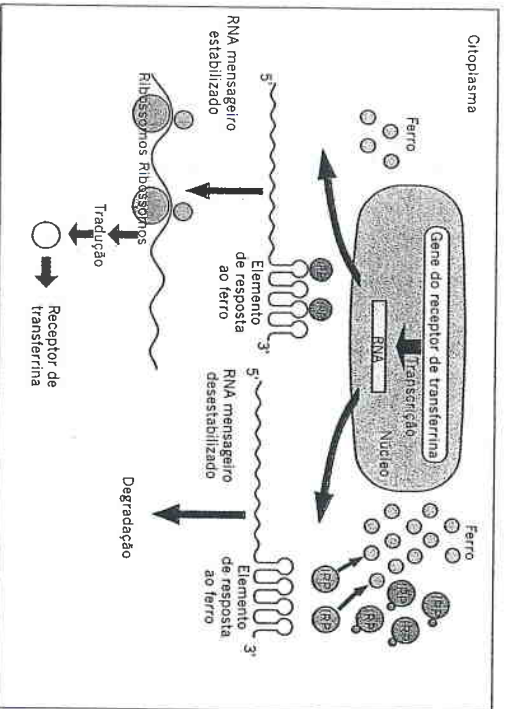


Figura 10.6 Ferro e controle pós-transcricional da expressão do gene do receptor de transferrina. IRP: proteínas reguladoras de ferro.

essas IRP se ligam a estruturas secundárias que se formam na região não-traduzida na região 3' do RNA mensageiro, estruturas que são denominadas elementos de resposta ao ferro (IRE). Essa parte da sequência do RNA mensageiro tem função regulatória e não codifica para a proteína. A ligação das IRP protege essa molécula de RNA mensageiro da degradação mediada por ribonucleases. A estabilização do RNA mensageiro possibilita que a sua tradução ocorra por mais tempo, resultando em maior síntese do receptor em questão. Já quando o mineral se encontra em quantidades adequadas, as IRP se ligam preferencialmente ao ferro, ao invés do RNA mensageiro, para o receptor de transferrina. A desestabilização dessa molécula terá como consequência a inibição de sua tradução e da síntese do receptor.^{20,32}

Quando há falta de ferro na célula, as IRP também se ligam ao RNA mensageiro do gene para a ferritina (Figura 10.7). Mais especificamente, essa ligação ocorre na região não-traduzida na região 5', e a consequência será o oposto do que ocorre no caso do RNA mensageiro para o receptor de transferrina. A ligação dessas proteínas ao elemento de resposta ao ferro nessa região específica (5') do RNA

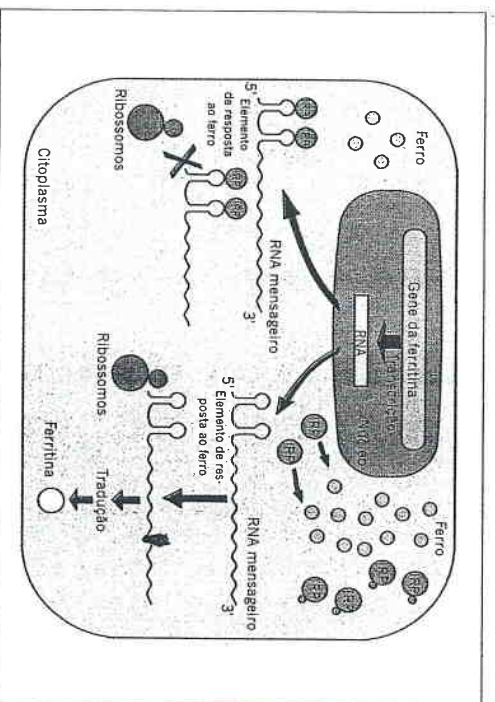


Figura 10.7 Ferro e controle pós-transcricional da expressão do gene da ferritina. IRP: proteínas reguladoras de ferro.

impedirá que sua sequência seja traduzida nos ribossomos, uma vez que a leitura é feita da região 5' para a 3'. Por outro lado, o aumento da concentração celular de ferro resultará na ligação das IRP ao ferro e não mais ao RNA mensageiro. Dessa forma, a sequência do RNA poderá ser lida nos ribossomos, permitindo que a ferritina seja sintetizada.^{20,32}

POLIMORFISMOS GÊNICOS

A partir dos resultados do Projeto Genoma Humano, observou-se que indivíduos com fenótipos bastante distintos, como, por exemplo, os altos e magros e os baixos e obesos, apresentam uma identidade de 99,9% na sequência de seus genes.⁵ Essa pequena variação de 0,1% no DNA pode influenciar não apenas características como altura e cor dos cabelos, mas também a necessidade de nutrientes, resposta à dieta e risco para doenças, incluindo as crônicas não-transmissíveis.^{3,16,19,33}

A pequena diferença entre genomas se deve, em grande parte, à presença de polimorfismos, que constituem variações comuns entre indivíduos quanto à sequência de bases no DNA.^{14,34} Para que uma variação seja considerada um polimorfismo é necessário que sua frequência na população seja de pelo menos 1%.¹¹ Por outro lado, variações raras, com frequências menores que 1%, são consideradas mutações. Os polimorfismos se apresentam sob várias formas, podendo-se destacar, p.ex., as deleções e os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP, pronuncia-se "snips")¹¹ (Figura 10.8).

No caso das deleções, pode ocorrer perda da sequência total ou parcial do gene (Figura 10.8). A consequência desse tipo de polimorfismo é a perda da expressão gênica, uma vez que o gene não existe, ou há produção de uma proteína não-funcional e menor, uma vez que a sequência de códons foi alterada.

No caso dos SNP, que se encontram na ordem de milhões em nosso genoma e representam a principal forma de variação genética, a substituição de uma única base por outra (Figura 10.8) pode ou não ter consequências em relação ao tipo e à quantidade de proteína

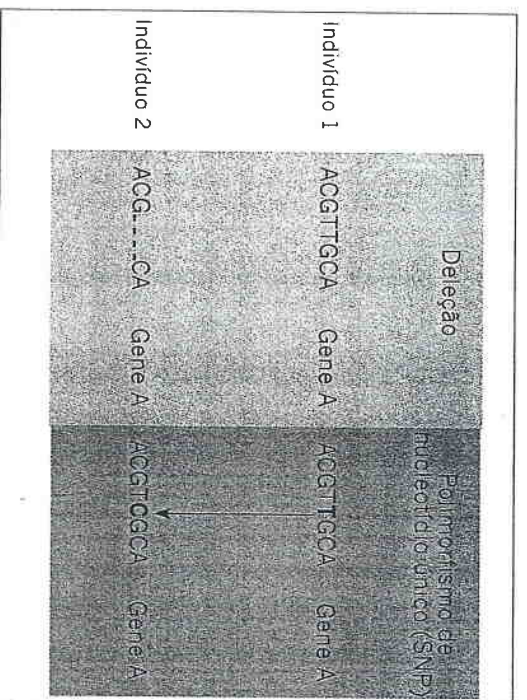


Figura 10.8 Polimorfismos genéticos.

produzida.^{5,34} Quando essa substituição de base ocorre na região codificadora do gene, mas não altera o aminoácido codificado, o que é possível, uma vez que o código genético é degenerado, não haverá alteração na estrutura ou função da proteína sintetizada. Esse SNP é classificado como sinônimo. Por outro lado, quando a substituição de uma base ocorre na região codificadora do gene, mas especificamente nos éxons, e resulta em novo aminoácido, poderão ocorrer mudanças estruturais e, com isso, produção de proteínas com funções e estabilidade alteradas. Nesse caso, classifica-se o SNP como não-sinônimo. Os SNP também podem ocorrer em regiões não-codificadoras, como no próprio promotor.^{16,19} Nesse caso, a alteração de uma única base poderia ter repercussão na expressão do gene, ou seja, na quantidade de proteína sintetizada.^{5,34}

Os SNP podem ser representados da seguinte forma: A475G ou 475A→G. Isso significa que na posição 475 da sequência do gene com o polimorfismo houve troca de uma adenina por uma guanina. A representação do polimorfismo também pode ser feita de acordo

com a mudança de aminoácido na proteína produzida. Nesse caso, para esse mesmo gene hipotético, o SNP poderia ser representado da seguinte forma: LEU47PRO (a leucina que se encontrava na posição 47 da proteína foi substituída por uma prolina).

Os genes se encontram em pares, um em cada cromossomo. Os indivíduos podem ter seu genótipo classificado de acordo com a presença ou não do alelo polimórfico ou variante.⁵ No caso em que o indivíduo apresente os dois alelos de referência (um fornecido pela mãe e o outro pelo pai), ou seja, as duas cópias dos genes apresentam adenina na posição 475, diz-se que seu genótipo é homozigoto para o alelo de referência (alguns autores usam também os termos “selvagem” ou “normal”). No caso em que o indivíduo apresente os dois alelos com guanina na mesma posição, diz-se que seu genótipo é homozigoto para o alelo variante (alguns autores usam também o termo “mutante”). Finalmente, quando um dos alelos é o de referência e o outro variante, diz-se que o indivíduo é heterozigoto.⁵

Após a digestão dos alimentos, os nutrientes precisam ser absorvidos no intestino para serem transportados para os diferentes órgãos em que serão utilizados. Esses nutrientes podem ser, ainda, metabolizados em diferentes pontos desse processo. O conjunto global de variações herdadas nos genes envolvidos com o transporte e metabolismo dos nutrientes contribuirá para definir, nesse caso, a forma pela qual o indivíduo responderá aos mesmos.¹⁹

Considerando-se os milhões de SNP distribuídos nos cerca de 30 mil de nosso genoma, uma importante questão se refere a eles: quais teriam, efetivamente, repercussão nas necessidades nutricionais, relacionada à dieta e risco para doenças crônicas não-transmissíveis? Assim, para que um SNP tenha importância prática no contexto da nutrição, alguns pré-requisitos devem ser contemplados:^{16,33}

- ▶ deve estar presente em genes que respondem à alimentação e que se encontram cronicamente ativados nas doenças;
- ▶ deve estar presente em genes que codificam proteínas que se encontram em pontos-chave no metabolismo e que apresentem importante papel hierárquico nas cascatas biológicas;

- ▶ deve ter consequências funcionais importantes;
- ▶ deve ter alta prevalência na população de interesse;
- ▶ deve estar presente em genes com biomarcadores associados.

NUTRIGENÔMICA/NUTRIGENÉTICA E REDUÇÃO DO RISCO DA ATEROSCLEROSE

A aterosclerose é um processo multifatorial e bastante complexo, que envolve alterações progressivas na expressão gênica.¹¹ Um exemplo é a produção pelas células endoteliais de moléculas de adesão, tais como a molécula 1 de adesão de célula vascular (VCAM-1).²¹ Essa molécula permite que monócitos que circulam no sangue adiram às células endoteliais e passem para o espaço subendotelial. Lá irão se diferenciar em macrófagos, que progressivamente irão se incorporar à LDL oxidada, transformando-se em células espumosas ricas em colesterol. Isso contribuirá para o desenvolvimento da placa de ateroma.³⁵

Importantes estímulos para a produção de VCAM-1 são as citocinas e espécies reativas de oxigênio produzidas pelas células espumosas²¹ (Figura 10.9). Na célula endotelial, esses mediadores químicos ativam o NFκB, que consiste em um fator de transcrição que se encontra inativado no citoplasma pela ligação com seu inibidor, o inibidor de kappa B (IκB). Mais especificamente, as citocinas e espécies reativas de oxigênio ativam a quinase do IκB (IKK), que irá, então, fosforilar esse inibidor. Uma vez fosforilado, o IκB se desliga do NFκB e esse fator de transcrição se transloca para o núcleo. Lá irá se ligar à região promotora do gene para VCAM-1, induzindo sua transcrição.²¹ Assim, pode-se dizer que uma das vias alteradas na aterosclerose é a do NFκB. Nesse contexto, uma abordagem nutrigênômica para a redução do risco da aterosclerose seria o consumo de alimentos que contivessem nutrientes e compostos bioativos capazes de inibir a expressão do gene para VCAM-1. Nesse caso, descreve-se que o resveratrol, presente no vinho tinto, é capaz de inibir a fosforilação de IκB pela IKK. Com isso, o NFκB não seria ativado, inibindo-se a expressão do gene VCAM-1. Esse poderia representar um mecanismo de ação molecular, pelo qual um composto bioativo

do vinho tinto poderia contribuir para a redução do risco da doença aterosclerótica³⁶ (Figura 10.9).

A dislipidemia representa um dos principais fatores de risco para aterosclerose. A homeostase de lipídios envolve a ação coordenada de diferentes proteínas, incluindo fatores de transcrição, transportadores, apolipoproteínas, enzimas e receptores.¹¹ Diversos genes que codificam para essas proteínas são polimórficos. Isso poderia explicar alterações no metabolismo de lipídios e perfil de lipoproteínas em determinados indivíduos e, além disso, a forma bastante variada pela qual respondem às variações no consumo de ácidos graxos e colesterol.¹¹

Altas concentrações plasmáticas de LDL representam um dos principais fatores de risco para a aterosclerose. O colesterol dessa lipoproteína provém, principalmente, da síntese de novo e da absor-

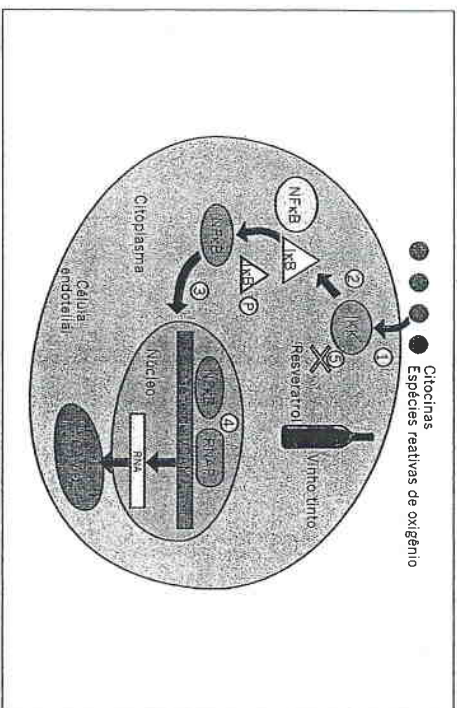


Figura 10.9

Inibição da expressão do gene de VCAM-1 pelo resveratrol, composto bioativo do vinho tinto. 1. Citocinas e espécies reativas de oxigênio produzidas por macrófagos ativam a IKK na célula endotelial. 2. A IKK ativa a IκB, que se desliga do NF-κB. 3. O NF-κB se transloca para o núcleo. 4. Indução da expressão do gene de VCAM-1 pelo NF-κB. 5. O resveratrol, presente no vinho tinto, inibe a fosforilação de IκB pela IKK e, consequentemente, a expressão do gene de VCAM-1. IκB: inibidor de κB; IKK: quinase de inibidor de κB; NF-κB: fator nuclear de transcrição κB; P: fosfato; RNAp: RNA-polimerase; VCAM-1: molécula 1 de adesão de célula vascular.

ção a partir da dieta.³⁷ A homeostase do colesterol é mantida predominantemente em nível de absorção intestinal e síntese endógena, com excreção de colesterol biliar e sais biliares.³⁷ Nem todo colesterol proveniente da dieta ou excretado na bile é absorvido e transportado para o fígado via quilomícrons. Nesse caso, parte do colesterol capturado no enterócito é transportada de volta para o lúmen intestinal pela ação de uma proteína, o transportador G5 cassete de ligação de ATP (ABCG5).³⁷

A expressão do gene ABCG5 é controlada pelo LXR, receptor nuclear ativado por metabólitos do colesterol, os oxisteróis.^{37,38} No núcleo do enterócito, o LXR forma com o RXR heterodímero inativo, que se encontra associado à região promotora do gene ABCG5 (Figura 10.10). À medida que o colesterol é capturado por essas células intestinais, parte é oxidada em oxisteróis. Estes migram para o núcleo celular e se ligam ao receptor nuclear LXR, ativando o heterodímero. Haveria, então, ativação da transcrição do gene em questão e maior síntese do transportador. Com isso, parte do colesterol capturado no enterócito seria exportada para o lúmen intestinal e excretada.^{37,38} Esse exemplo ilustra uma situação em que o LXR atua como um sensor de colesterol, permitindo que a célula, neste caso o enterócito, se adaptasse a um aumento na concentração desse nutriente e controlasse sua homeostase.¹⁷

Variações na sequência do gene ABCG5 foram descritas, com importantes repercussões. Assim, mutações (variações raras, com frequência menor que 1%) nesse gene são responsáveis pela sistosterolemia, condição em que os indivíduos apresentam absorção anormal de colesterol e outros esteróis de plantas. Esses indivíduos também absorvem colesterol com mais eficiência e são, frequentemente, hipercolesterolemicos.³⁷ Além dessas mutações, também foram observadas outras alterações na sequência desse gene, embora mais frequentes. Um exemplo é o SNP C1950G no gene ABCG5. Apesar de não se saber a consequência funcional da troca de uma citosina por uma guanina na posição 1950, acredita-se que sua ocorrência poderia determinar o modo como indivíduos respondem de forma diferenciada às dietas contendo altas concentrações de colesterol.³⁹

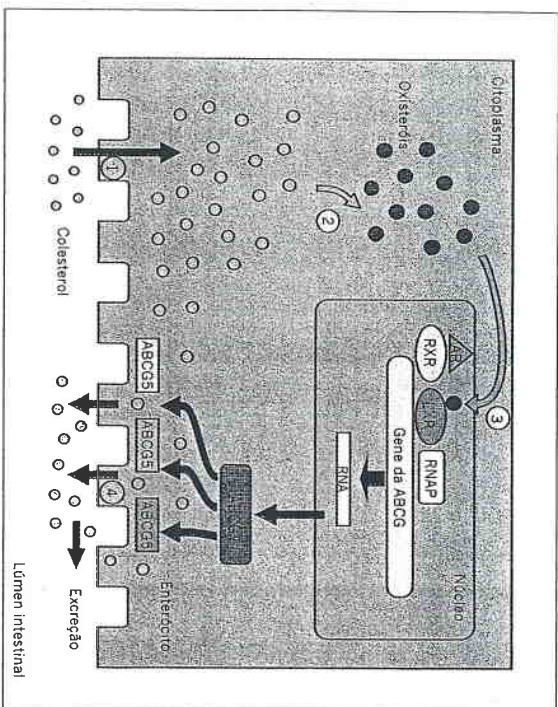


Figura 10.10

Colesterol e indução da expressão do gene ABCG5 no enterócito.

1. O colesterol da dieta e a bile são captados pelo enterócito.
 2. Parte do colesterol captado é oxidado a oxisteróis.
 3. Os oxisteróis se ligam ao receptor LXR no núcleo e ativam a expressão do gene ABCG5.
 4. O transportador ABCG5 transporta parte do colesterol captado de volta para o lúmen intestinal, onde será excretado nas fezes.
- ABCG5: transportador G5 cassete de ligação de ATP; AR: ácido retinóico; LXR: receptor hepático X; RNAP: RNA-polimerase; RXR: receptor do retinóide X.

Homens e mulheres tiveram seu genótipo estabelecido em relação ao polimorfismo ABCG5 C1950G.³⁹ Parte dos indivíduos apresentou genótipo homozigoto (1950C/C) para o alelo de referência. Isso significa que tanto a cópia do gene ABCG5 recebido do pai quanto da mãe apresentavam uma citosina na posição 1950. Os demais apresentaram genótipo homozigoto (1950G/G) para o alelo variante (aquele que apresenta uma guanina na mesma posição) ou heterozigoto (1950C/G; um alelo de referência e outro variante). Todos consumiram três ovos por dia, durante um mês. Após esse período, as concentrações plasmáticas de LDL aumentaram nos indivíduos com o genótipo 1950C/C. Entretanto, aqueles que apresentavam o alelo variante, tanto homo (1950G/G) quanto heterozigotos (1959G/C), não tiveram alterações em suas concentrações plasmáticas de LDL.

Esse estudo, tipicamente de nutrigenética, exemplifica a situação em que a presença ou não de um polimorfismo em um gene relacionado à homeostase do colesterol influencia a forma pela qual os indivíduos respondem a uma dieta rica em colesterol. Esses dados podem contribuir para o estabelecimento de recomendações personalizadas. Nesse caso, poder-se-ia considerar que especialmente os indivíduos com o genótipo 1950C/C, que não apresentavam o polimorfismo em questão, deveriam ingerir de forma moderada alimentos ricos em colesterol.

Baixas concentrações plasmáticas de HDL representam também importante fator de risco para a aterosclerose. O gene APOA1, que codifica a principal apolipoproteína da HDL, apresenta SNP que influencia a forma pela qual somente as mulheres respondem às dietas ricas em ácidos graxos polinsaturados (PUFA).^{14,27} Trata-se do SNP APOA1 G-75A, em que uma guanina foi substituída por uma adenina na posição 75, a contar do sítio de início de transcrição, classificado como 1. Além disso, por se tratar de um valor negativo, isso significa que o SNP se encontra na região promotora. Em mulheres que apresentavam o alelo variante (genótipo -75G/A ou A/A), o aumento do consumo de PUFA resultou em elevação das concentrações de HDL. Por outro lado, em mulheres com os dois alelos de referência (genótipo -75G/G), o maior consumo de PUFA resultou em redução das concentrações dessa lipoproteína de alta densidade. Esse tipo de informação possibilitará que sejam feitas distinções quanto aos indivíduos que podem se favorecer efetivamente do maior consumo de PUFA e aqueles que podem não se favorecer ou mesmo apresentar efeitos deletérios.^{14,27,34}

Altas concentrações plasmáticas de triacilgliceróis representam também importante fator de risco para a aterosclerose. O gene para a lipase de lipoproteína codifica enzima que tem papel importante na depuração de quilomícron e VLDL (lipoproteína de densidade muito baixa), que transportam triacilgliceróis na via exógena e endógena, respectivamente.²³ Essa enzima é sintetizada principalmente no tecido adiposo e se encontra no endotélio dos capilares que o irrigam. Ela hidrolisa os triacilgliceróis e possibilita que os ácidos

graxos sejam absorvidos pelos adipócitos.²³ A expressão do gene da lipase de lipoproteína é regulada por vários fatores, incluindo a insulina e os próprios ácidos graxos.

O PPAR γ encontra-se envolvido na ativação por ácidos graxos da transcrição do gene da lipase de lipoproteína²⁷ (Figura 10.11). Esse compõe heterodímero com o RXR, que na ausência dos respectivos ligantes (ácidos graxos e ácido retinóico) se encontra na forma inativa e associada ao promotor do gene em questão.²³ Quando aumenta a concentração de ácidos graxos no adipócito, como no período pós-prandial, parte atuará no núcleo, ligando-se ao PPAR γ . O heterodímero PPAR γ -RXR, agora ativado também pela presença de ácido

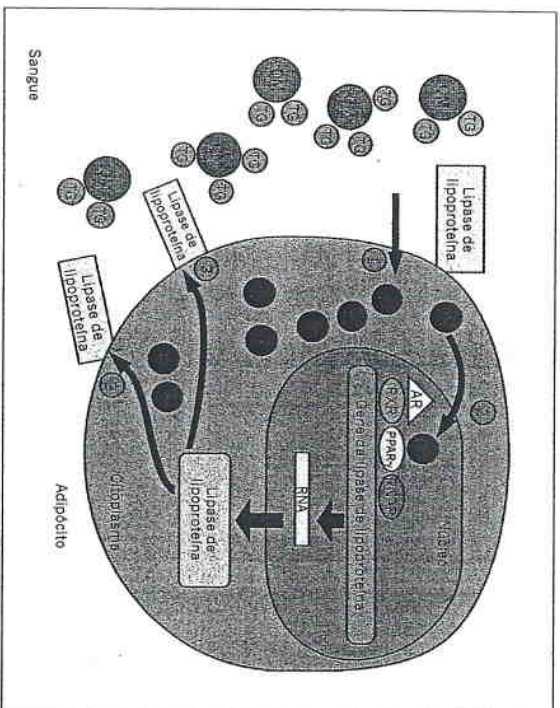


Figura 10.11

Ácidos graxos e indução da expressão do gene da lipase de lipoproteína no adipócito. 1. Parte dos triacilgliceróis transportados nos quilomícrons é hidrolizada por algumas poucas moléculas da lipase de lipoproteína nos adipócitos. 2. Os ácidos graxos resultantes são absorvidos pelo adipócito e se ligam ao receptor nuclear PPAR γ , induzindo a expressão do gene da lipase de lipoproteína. 3. O aumento da síntese da enzima permite que o excesso de triacilglicerol no sangue seja hidrolizado e armazenado no adipócito durante o período pós-prandial. AG: ácido graxo; AR: ácido retinóico; PPAR γ : receptor ativado por proliferadores de preoxissomos; QM: quilomícron; RNAp: rRNA-polimerase; RXR: receptor do retinóide X; TG: triacilglicerol.

retinóico, facilitará a associação da RNA-polimerase ao promotor do gene da lipase de lipoproteína, induzindo sua transcrição.^{23,27} A maior síntese da enzima possibilitará que o adipócito absorva mais efetivamente o triacilglicerol proveniente da dieta. Nesse sentido, o PPAR γ pode ser entendido como um sensor de lipídios, que permite que o adipócito se adapte a aumentos nas concentrações de ácidos graxos.²⁷

Considerando-se a diversidade desses lipídios nos alimentos, uma questão interessante se refere à possibilidade de existirem diferenças entre ácidos graxos saturados (SFA), monoinsaturados (MUFA) e PUFA quanto à capacidade de indução da expressão do gene da lipase de lipoproteína.²³ O PPAR γ tem a capacidade de modular a expressão gênica de acordo com os ácidos graxos obtidos na dieta.⁴⁰ A afinidade desses lipídios pelo receptor parece depender do comprimento da cadeia e grau de insaturação.⁴⁰ PUFA seriam ativadores mais potentes em comparação aos SFA.^{21,24} Isso poderia explicar a capacidade das dietas ricas em ácidos graxos ômega-3 de induzirem a expressão do gene para lipase de lipoproteína nos adipócitos e reduzirem mais rapidamente a depuração de quilomícrons no período pós-prandial.⁴² Esse tipo de informação poderia ser utilizado como base para recomendações nutricionais individualizadas, que levassem em conta a capacidade de indução do gene da lipase de lipoproteína pelos diferentes ácidos graxos da dieta.

Visto que o PPAR γ tem papel relevante no controle da expressão gênica do gene da lipase de lipoproteína, diferentes SNP têm sido estudados em sua sequência. Um SNP de interesse é o PPAR γ Pro12Ala.⁴³ A substituição de uma prolina por uma alanina, agora na posição 12 da proteína, resulta em um PPAR γ com menor afinidade pelo seu elemento de resposta PPRE na região promotora do gene para lipase de lipoproteína.⁴⁴ Com isso, indivíduos com o alelo variante, aquele que origina um PPAR γ com alanina na posição 12, apresentaram menor expressão do gene para a enzima.⁴³ A presença desse alelo polimórfico em obesos, mas não em indivíduos magros, resultou em perfil lipídico mais aterogênico, representado

por altas concentrações de triacilglicerol e baixas concentrações de HDL-colesterol.⁴⁵

NUTRIGENÔMICA/NUTRIGENÉTICA E REDUÇÃO DO RISCO DE CANCER

O câncer pode ser causado por carcinógenos de natureza física (radiação UV), biológica (vírus da hepatite C) e química.⁴⁶ Esses últimos estão presentes na fumaça do cigarro, poluição ambiental e, também, nos próprios alimentos.⁴⁷ A carcinogênese, processo que origina o câncer, ocorre em múltiplas etapas. As principais são: iniciação, promoção e progressão. Na iniciação, os carcinógenos induzem mutações na célula-alvo, que resultarão na perda do controle de processos como proliferação e morte celular. Na promoção, as células iniciadas começam a proliferar, originando as lesões pré-neoplásicas. Na fase de progressão, ocorrem alterações adicionais no genoma das células pré-neoplásicas e o aparecimento do câncer.^{46,47} Assim como outras DCNT, o câncer também envolve alterações progressivas na expressão gênica.⁴⁸

Cerca de 30% dos casos de câncer no mundo estão relacionados à dieta.⁴⁸ O maior consumo de frutas e hortaliças resulta em proteção contra a doença. Por outro lado, o consumo de carnes submetidas a altas temperaturas, como no churrasco, tem sido relacionado a um aumento do risco de câncer, como o de cólon.^{49,50} Esse tipo de processoamento origina carcinógenos, como, por exemplo, o benzopireno.⁴⁹

No núcleo do colonócito, esse carcinógeno pode induzir mutações em protooncogenes e/ou genes supressores de tumor, iniciando o processo de carcinogênese de cólon.⁴⁸ Entretanto, o colonócito apresenta mecanismos de defesa contra xenobióticos, incluindo o próprio benzopireno.⁵¹ A glutatona S-transferase consiste em enzima de detoxificação, que conjugua molécula de glutatona ao xenobiótico. Com isso, aumenta-se a característica hidrofílica do agente tóxico, o que facilita sua detoxificação. Crucíferas como couve, couve-flor e brócolis podem aumentar a capacidade de detoxificação da célula pela indução da expressão do gene para glutatona S-transferase.⁴

Descreve-se, por exemplo, que o sulforafano, composto bioativo do brócolis, teria a capacidade de ativar o fator de transcrição NRF2⁵² (Figura 10.12). Esse se encontra no citoplasma inativado pela ligação com um inibidor, a proteína KEAP. Mais especificamente, o sulforafano ativaria a quinase JNK, que passaria a fosforilar o próprio NRF2. Ao ser fosforilado, esse fator de transcrição se desligaria de seu inibidor KEAP e se translocaria para o núcleo do enterócito. Lá se ligaria ao promotor do gene para glutatona S-transferase e induziria sua expressão. A maior síntese dessa enzima resultaria em aumento da capacidade de detoxificação de carcinógenos por parte dos colonócitos, reduzindo o risco para o câncer de cólon.⁵²

A glutatona S-transferase consiste em uma enzima produzida por diferentes classes de genes, como o alfa, pi, mi e tetra.⁵¹ Alguns

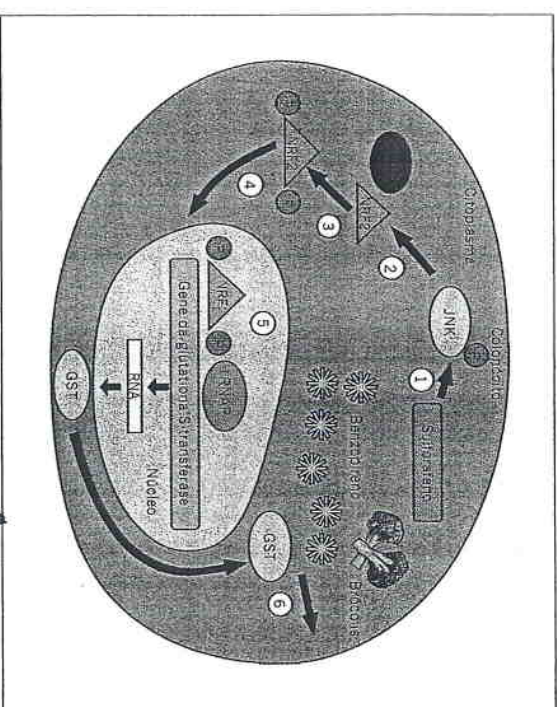


Figura 10.12

Indução da expressão do gene da glutatona S-transferase pelo sulforafano composto bioativo dos brócolis. 1. O sulforafano induz a fosforilação da quinase JNK. 2. A JNK fosforilada fosforila o fator de transcrição NRF2. 3. O NRF2 fosforilado se desliga de seu inibidor, a proteína KEAP. 4. O NRF2 se transloca para o núcleo do colonócito. 5. O NRF2 ativa a expressão do gene da glutatona S-transferase. 6. A glutatona S-transferase conjugua moléculas de glutatona às moléculas de benzopireno, favorecendo sua detoxificação. GST: glutatona S-transferase; Pi: fosfato; RNAp: RNA-polimerase.

indivíduos apresentam polimorfismos nesses genes. Por exemplo, podem existir deleções nos genes inteiros da glutatona S-transferase mi e teta. Quando isso ocorre, não há expressão do gene em questão, uma vez que a sua sequência inteira não consta no genoma. Em algumas situações, os indivíduos podem apresentar deleções em ambos alelos, ou seja, não receberam, p.ex., o gene da glutatona S-transferase mi nem do pai nem da mãe. Nesse caso, diminui a capacidade de detoxificação de xenobióticos por parte do indivíduo, o que poderia aumentar seu risco de câncer, inclusive de cólon.¹¹ Para esses indivíduos em particular, poder-se-ia considerar eventualmente uma maior consumo de crucíferas para indução da expressão dos genes da glutatona S-transferase remanescentes.⁴

A via do NFκB também se encontra desregulada na carcinogênese.^{25,53} Uma das consequências de sua ativação aberrante é a indução de genes que estimulam a divisão celular e a inibição dos que estimulam a apoptose. O resultado disso é uma proliferação celular descontrolada, frequentemente observada no câncer.²⁵ Além do resveratrol, outros diferentes compostos bioativos dos alimentos têm a capacidade de inibir a ativação desse fator de transcrição. Gingerol (gingibre), capsaicina (pimenta vermelha), catequinas (chá verde) e genisteína (soja) impedem a fosforilação de IκB pela IKK. Além de apresentar esse mecanismo de ação, o curcumin (cúrcuma) também é capaz de inibir a translocação do NFκB para o núcleo.²⁵

Vislumbra-se que o fato de diferentes doenças apresentarem alterações em vias comuns (NFκB no câncer e aterosclerose, p.ex.) possibilitará que potenciais recomendações nutricionais individualizadas sejam feitas, prevenindo-se a redução do risco de ambas as doenças. Assim, o consumo de catequinas no chá verde poderia contribuir para inibição tanto da disfunção endotelial, envolvida na aterosclerose, como da proliferação celular, frequentemente alterada no câncer. Além disso, a capacidade de diferentes compostos bioativos, presentes em diversos alimentos, de inibir uma mesma via molecular (catequinas, resveratrol, genisteína e via do NFκB) significa também que essa futura nutrição personalizada deverá ser diversificada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para que a nutrição individualizada ou sob medida, principal objetivo da nutrigenômica, torne-se realidade é necessário que diversos desafios sejam superados. Assim, as tabelas de composição dos alimentos devem ser ampliadas e também incluir a concentração dos diferentes compostos bioativos.⁴⁸ Nesse sentido, vale destacar que existem milhares dessas substâncias distribuídas em diferentes classes. Foram identificados mais de 5 mil flavonóides⁵¹ e estima-se que haveria mais de 100 diferentes compostos bioativos em uma única porção de hortaliça.²⁵ Essencial, também, é que se avalie o efeito do processamento e do armazenamento dos alimentos na atividade biológica dessas substâncias.

Além de identificar esses compostos bioativos, é necessário que seus mecanismos moleculares sejam caracterizados.^{48,51} Para tanto, têm sido empregadas as ferramentas de genômica funcional para análise do transcrito, proteoma e metaboloma, que se referem ao conjunto total de transcritos, proteínas e metabólitos em um sistema em um dado momento.^{10,51} Tais ferramentas possibilitam que alterações moleculares desencadeadas por nutrientes e compostos bioativos, ou mesmo por DCNT, sejam avaliadas do ponto de vista global.¹⁰

A análise por *microarrays* permite que sejam estudadas diferenças na expressão de milhares de genes, ao mesmo tempo.²⁴ Assim, p.ex., o tratamento de células de carcinoma de cólon com sulforafano resultou na indução e inibição da expressão 106 e 63 de genes, respectivamente.⁵⁴ Esses resultados indicam que um único composto bioativo pode atuar sobre diferentes alvos moleculares. Considerando-se a diversidade de nutrientes e compostos bioativos nos alimentos, um desafio será caracterizar as mudanças na expressão gênica induzidas pela própria alimentação.⁵¹ É importante ter em mente que essas moléculas constituem sinais dietéticos fracos e devem ser consideradas em um contexto de exposição crônica.⁸

Será também importante elucidar quais as vias moleculares que se alteram nas doenças crônicas não-transmissíveis, preferencialmente em suas fases precoces.^{33,55} Essa informação permitirá que sejam

selecionados alimentos que contenham nutrientes e compostos bioativos que possam justamente controlar tais vias. Entretanto, uma limitação atual é como medir essas alterações nos diferentes tecidos do organismo.⁸

O estabelecimento de recomendações nutricionais personalizadas dependerá não apenas do conhecimento da influência dos alimentos no funcionamento do genoma (nutrigenômica), mas também da identificação dos indivíduos que podem ou não se beneficiar de determinadas intervenções nutricionais ou, ainda, que apresentem riscos aumentados para determinadas DCNT (nutrigenética).^{3,11,14,24} Nesse sentido, será também necessário determinar na população brasileira, bastante miscigenada,⁵⁵ a prevalência e repercussão dos diferentes SNP. Vale destacar que deverá haver reflexão acerca dos aspectos éticos envolvidos nessa nova disciplina científica.¹⁶ De particular relevância, menciona-se o direito individual ao sigilo das informações contidas no seu genoma e a proteção contra ações discriminatórias.

Atualmente, a nutrigenômica ainda se encontra em seu início.^{4,14} Espera-se que sua aplicação efetiva se torne realidade em menos de 50 anos, iniciando-se provavelmente no tratamento de pacientes com dislipidemias, que notoriamente respondem de forma heterogênea às recomendações nutricionais atuais e necessitam do ajuste individualizado de suas dietas.²⁷

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clarke SD, Abraham S. Gene expression: nutrient control of pre- and post-transcriptional events. *FASEB J* 1992; 3146-52.
2. Trayhurn P. Molecular biology and nutrition: the quest for integration. *Br J Nutr* 1998; 305-6.
3. Kaput J, Rodriguez RL. Nutritional genomics: the next frontier in the post-genomic era. *Physiol Genomics* 2004; 166-77.
4. Fairweather-Tait SJ. Human nutrition and food research: opportunities and challenges in the post-genomic era. *Phil Trans R Soc Lond B* 2003; 1709-27.
5. Krauss RP. Emerging concepts in nutrigenomics: a preview of what is to come. *Nutr Clin Pract* 2005; 75-87.
6. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nussbaum C, Zody MC, Baldwin J et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 860-921.
7. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Peter WJ, Mural RJ, Sutton GG et al. The sequence of human genome. *Science* 2001; 1304-51.

8. Muller M, Keirsten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet* 2003; 315-22.
9. Guttman AE, Collins FS. Genomic medicine-a primer. *N Engl J Med* 2002; 1512-20.
10. van Ommen B. Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arenas. *Nutrition* 2004; 4-8.
11. Ordovas JM, Corella D. Nutritional genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004; 71-118.
12. Mariman EC. Nutrigenomics and nutrigenetics: the 'omics' revolution in nutritional science. *Biotechnol Appl Biochem* 2006; 119-28.
13. DellaPenna D. Nutritional genomics: manipulating plant micronutrients to improve human health. *Science* 1999; 375-9.
14. DeBusk RM, Fogarty CP, Ordovas JM, Korman KS. Nutritional genomics in practice: where do we begin? *JADA* 2005; 589-98.
15. German JB. Genetic dietetics: nutrigenomics and the future of dietetics practice. *JADA* 2005; 530-1.
16. Gilles PJ. Nutrigenomics: the Rubicon of molecular nutrition. *J Am Diet Assoc* 2003; S50-5.
17. Paoloni-Giacobino A, Grimbale R, Pichard C. Genetics and nutrition. *Clin Nutr* 2003; 429-35.
18. Labadarios D, Meguid MM. Nutrigenomics: unraveling man's constitution in relation to food. *Nutrition* 2004; 2-3.
19. Kaput J. Decoding the pyramid: a systems-biological approach to nutrigenomics. *Ann NY Acad Sci* 2005; 64-79.
20. Heschel JE, Vasconcelos MH, Bernardo G. Regulatory signals in messenger RNA: determinants of nutrient-gene interaction and metabolic compartmentation. *Br J Nutr* 1998; 307-21.
21. De Caterina R, Madonna R. Role of nutrients and physical activity in gene expression. *World Rev Nutr Diet* 2005; 107-19.
22. Hirsch JB, Evans D. Beyond the impact of food on genes. *Food Technol* 2005; 24-33.
23. Pégrier JP, Le May C, Girard J. Control of gene expression by fatty acids. *J Nutr* 2004; 244S-9S.
24. Cortney-Theriaz I, den Dunnen JT, Ferre P, Geurts JM, Muller M, van Belzen N et al. Nutrigenomics: the impact of biomimetic technology on nutrition research. *Ann Nutr Metab* 2005; 335-65.
25. Suh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer* 2003; 768-80.
26. Moreno FS, Rossiello MR, Manjeshwar S, Nath R, Rao PM, Rajalakshmi S et al. Effect of beta-carotene on the expression of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in rat liver. *Cancer Lett* 1995; 201-8.
27. Ordovas JM. Nutrigenetics, plasma lipids, and cardiovascular risk. *J Am Diet Assoc* 2006; 1074-81.
28. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 4-8.
29. Bouillon R, Van Cromphaut S, Carmeliet G. Intestinal calcium absorption: molecular vitamin D mediated mechanisms. *Cell Biochem* 2003; 332-9.
30. Bengoechea-Alonso MT, Ericsson J. SREBP in signal transduction: cholesterol metabolism and beyond. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 215-22.
31. Henriques GS, Cozzolino SMF. Ferro. In: Cozzolino SMF (ed.). *Biodisponibilidade de minerais*. 2 ed. Barueri: Manole, 2007. p.508-32.
32. Pantopoulos K. Iron metabolism and the IRE/IRP regulatory system: an update. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1-13.

33. Murch DM, Wahli W, Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J* 2005; 16:02-16.
34. Corella D, Ordovas JM. Single nucleotide polymorphisms that influence lipid metabolism: interaction with dietary factors. *Annu Rev Nutr* 2005; 23:41-90.
35. de Winther MP, Kanter E, Kraal G, Hofer MH. Nuclear factor kappaB signaling in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 90:4-14.
36. Csizsar A, Smith K, Labinsky N, Orosz Z, Rivera A, Ungvari Z. Resveratrol attenuates TNF-alpha-induced activation of coronary arterial endothelial cells: role of NF-kappaB inhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 169:4-9.
37. Lammert F, Wang DQ. New insights into the genetic regulation of intestinal cholesterol absorption. *Gastroenterology* 2005; 718-34.
38. Edwards PA, Kasi HR, Anisfeld AM. Baring it all: the adoption of LXR and FXR and their roles in lipid homeostasis. *Lipid Res* 2002; 2-12.
39. Herron KL, McGrane MM, Waters D, Lofgren IE, Clark RM, Ordovas JM et al. The ABCG5 polymorphism contributes to individual responses to dietary cholesterol and carotenoids in eggs. *J Nutr* 2006; 116:1-5.
40. Gibney MJ, Gibney ER. Diet, genes and disease: implications for nutrition policy. *Proc Nutr Soc* 2004; 49:1-500.
41. Khan S, Minihane AM, Talmud PJ, Wright JW, Murphy MC, Williams CM et al. Dietary long-chain n-3 PUFAs increase LPL gene expression in adipose tissue of subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *J Lipid Res* 2002; 979-85.
42. Park Y, Harris WS. Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. *J Lipid Res* 2003; 45:5-63.
43. Schneider J, Kreuzer J, Hamann A, Nawroth PP, Dugi KA. The proline 12 alanine substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene is associated with lower lipoprotein lipase activity in vivo. *Diabetes* 2002; 86:7-70.
44. Lindi V, Schwab U, Louheranta A, Laakso M, Vessby B, Hermansen K et al. Impact of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma2 gene on serum triacylglycerol response to n-3 fatty acid supplementation. *Mol Genet Metab* 2003; 52-60.
45. Swarbrick MM, Chapman CM, McQuillan BM, Hung J, Thompson PL, Bellay JP. A Pro12Ala polymorphism in the human peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 is associated with combined hyperlipidemia in obesity. *Eur J Endocrinol* 2001; 277-82.
46. Moreno FS, Costa MAL, Ong TP. Biosegurança e câncer. In: Hirata MH, Mancini Filho J (eds.) *Manual de biosegurança*. 1.ed. Barueri: Manole, 2002. p.307-46.
47. Mazzanti RP, Ong TP, Heidor R, Chagas CEA, Moreno FS. Minerais e Câncer. In: Cozzolino SMF (ed.). *Biodesponibilidade de minerais*. 2.ed. Barueri: Manole, 2007. p.832-84.
48. Mathers JC. The biological revolution – towards a mechanistic understanding of the impact of diet on cancer risk. *Mutat Res* 2004; 43-9.
49. Heidor R, de Conti A, Moreno FS. Aspectos da relação dieta, nutrição e câncer. In: de Angelis RC, Tirapegui J. *Fisiologia da nutrição humana: aspectos básicos, aplicados e funcionais*. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2007. p.435-63.
50. Mathers JC. Nutrition and cancer prevention: diet-gene interactions. *Proc Nutr Soc* 2003; 60:5-10.
51. Milner JA. Molecular targets for bioactive food components. *J Nutr* 2004; 249:25-85.

52. Chen C, Kong AN. Dietary cancer-chemopreventive compounds: from signaling and gene expression to pharmacological effects. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 31:8-6.
53. de Moura Espindola R, Mazzanti RP, Ong TP, de Conti A, Heidor R, Moreno FS. Ceranylesteranol and beta-ionone inhibit hepatic preneoplastic lesions, cell proliferation, total plasma cholesterol and DNA damage during the initial phases of hepatocarcinogenesis, but only the former inhibits NF-kappaB activation. *Carcinogenesis* 2005; 109:1-9.
54. Traka M, Gasper AV, Smith JA, Hawkey CJ, Bao Y, Mitchen RF. Transcriptome analysis of human colon Caco-2 cells exposed to sulforaphane. *J Nutr* 2005; 186:5-72.
55. Suarez-Kurtz G. Pharmacogenomics in admixed populations. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 196-201.