

Nutrigenômica e nutrigenética: importantes conceitos para a ciência da nutrição

Nutrigenomics and nutrigenetics: important concepts for the nutrition science

ABSTRACT

FUJII, T. M. M.; MEDEIROS, R.; YAMADA, R. Nutrigenomics and nutrigenetics: important concepts for the nutrition science. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.* = J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, SP, v. 35, n. 1, p. 149-166, abr. 2010.

The genetic map accomplished in the Human Genome Project was crucial to supply the tools and information about genetic aspects. The knowledge about the communication between genes and food compounds, such as nutrients and bioactive compounds, enabled the emergence of two new sciences, named nutrigenomics and nutrigenetics. Nutrigenomics refers to the study of how these compounds can act in the genetic expression modulation, while nutrigenetics studies the effect of genetic variation in the diet and disease interaction, with the identification of genes responsible for different responses to diet. Given the importance of understanding the interaction between diet and gene, whereas the substances found in food can modify phenotype, the purpose of the present work is to search and gather literature data about the main advances in nutrigenomics and nutrigenetics, thus contributing to the updated education of students and health professionals. In order to achieve it, an extensive bibliographic research was done into the main scientific electronic database Pubmed and Medline, using the descriptors Nutrigenomics, Nutritional Genomics, Nutrigenetics. Data observed in literature state that environmental factors, mainly the diet, can initiate different responses among individuals due to genetic variability or polymorphisms. The current technology allows the identification of more than 500 thousand polymorphisms per person. However, only some of them seem to have functional effect. In epigenetic events, polymorphisms are responsible for modifying the phenotype and even for the function of genes, resulting in metabolic changes such as increase or decrease in dietary intake requirements. So, the challenge is to understand how this interaction works on the balance between health and disease. This knowledge will allow an effective nutritional intervention by the professional, based on the client's genetic map.

Keywords: Nutrigenomics. Nutrigenetics.
Genetic polymorphisms. Individual genetic map.

TATIANE MIEKO
DE MENESES FUJII¹;
ROBERTA DE MEDEIROS²;
RUTH YAMADA³

¹Discente do curso de Nutrição do Centro Universitário São Camilo, Membro da Rede Brasileira de Nutrigenômica.

²Dra. em Fisiologia e professora titular do Centro Universitário São Camilo.
³Mestre em Farmacologia e docente do Centro Universitário São Camilo

Endereço para correspondência:

Av. Nazaré, 1501
CEP: 04263-200
Ipiranga – São Paulo - SP.
e-mail:
tatianemieko@msn.com

Agradecimentos:

a Deus, por alargar-me os horizontes.
Às minhas professoras, pelas orientações e contribuições científicas.
À minha família, sobretudo à minha mãe pelo apoio, dedicação e incentivo.

RESUMEN

El mapa genético realizado en el Proyecto Genoma Humano fue crucial para suministrar herramientas e informaciones sobre los aspectos genéticos. El conocimiento de la comunicación entre los genes y los componentes de los alimentos como los nutrientes y los compuestos bioactivos posibilitó el surgimiento de dos nuevas ciencias llamadas nutrigenómica y nutrigenética. La nutrigenómica se refiere al estudio de cómo tales compuestos actúan en la modulación de la expresión genética, mientras que la nutrigenética estudia el efecto de la variación genética en la interacción entre dieta y enfermedad, con la identificación de los genes responsables por diferentes respuestas a la dieta. Dada la importancia de conocer la interacción gen-nutriente, ya que las sustancias presentes en los alimentos pueden modular la expresión génica y cambiar el fenotipo, el presente trabajo pretende pesquisar y compilar los datos de la literatura sobre los principales avances en nutrigenómica y nutrigenética. Para ello, fue realizada una extensa investigación bibliográfica en los principales banco de datos electrónicos científicos Pubmed y Medline, por medio de los descriptores Nutrigenomic, Nutritional Genomics y Nutrigenetic. En la literatura, los datos observados afirman que factores ambientales, principalmente la dieta, pueden desencadenar diferentes respuestas entre los individuos en función de variabilidad genética o polimorfismos. La tecnología actual permite la identificación de más de 500 mil polimorfismos por persona, sin embargo, sólo algunos de ellos tienen efecto funcional. En casos epigenéticos, los polimorfismos son responsables por la alteración del fenotipo e inclusive por las funciones de los genes que pueden resultar en alteraciones metabólicas tales como el aumento o reducción de la necesidad de ingestión de nutrientes. El desafío es entender como esa interacción influye en el equilibrio entre salud y enfermedad. Tal conocimiento permitirá al profesional de nutrición una intervención nutricional eficaz una vez que el mismo tendrá como base los datos del mapa genético de su cliente.

Palabras clave: Nutrigenómica. Nutrigenética. Polimorfismos genéticos. Mapa genético individual.

RESUMO

O mapeamento genético realizado no Projeto Genoma Humano foi crucial no fornecimento de ferramentas e informações acerca dos aspectos genéticos. O conhecimento da comunicação entre os genes e os compostos dos alimentos, como os nutrientes e os compostos biotativos possibilitou o surgimento de duas novas ciências, denominadas nutrigenômica e nutrigenética. A nutrigenômica se refere ao estudo de como tais compostos atuam na modulação da expressão gênica, enquanto a nutrigenética estuda o efeito da variação genética na interação entre dieta e doença, com a identificação dos genes responsáveis por diferentes respostas para com a dieta. Visto a importância em se compreender a interação gen-nutriente, já que as substâncias presentes nos alimentos podem modular a expressão gênica, modificando o fenótipo. O presente trabalho visa pesquisar e compilar os dados da literatura sobre os principais avanços na nutrigenômica e nutrigenética, contribuindo com a formação atualizada de estudantes e profissionais da saúde. Para tanto, foi realizada extensa pesquisa bibliográfica nos bancos de dados eletrônicos científicos Pubmed e Medline, por meio dos descritores Nutrigenomic, Nutritional Genomics e Nutrigenetic. Na literatura, os dados observados afirmam que fatores ambientais, principalmente a dieta, podem desencadear diferentes respostas entre os indivíduos em função da variabilidade genética ou polimorfismos. A tecnologia atual permite a identificação de mais de 500 mil polimorfismos por pessoa, porém, somente alguns deles têm efeito funcional. Em eventos epigenéticos, os polimorfismos são responsáveis pela alteração do fenótipo e até mesmo pelas funções dos genes, podendo resultar em alterações metabólicas como no aumento ou redução da necessidade de ingestão dos nutrientes. O desafio é entender como essa interação atua no balanço entre a saúde e a doença. Tal conhecimento poderá possibilitar ao profissional de nutrição uma eficaz intervenção nutricional, uma vez que o mesmo terá como base os dados do mapa genético individual de seu cliente.

Palavras-chave: Nutrigenômica. Nutrigenética. Polimorfismos genéticos. Mapa genético individual.

INTRODUÇÃO

O fornecimento de nutrientes provenientes dos alimentos e sua utilização pelo organismo foram muito discutidos há tempos atrás, antes mesmo da chamada Revolução Química. Acredita-se que a nutrição surgiu como ciência a partir desse momento, já que nenhuma investigação científica tinha sido realizada antes (CARPENTER, 2003a).

Até 1885, praticamente todos os estudos sobre nutrição eram realizados no oeste europeu e o maior interesse se concentrava na necessidade energética e proteica. Essa linha de pesquisa continuou por mais alguns anos, porém se expandiu para outras partes do planeta, onde importantes investigações foram desenvolvidas. Fato esse que promoveu o entendimento sobre as necessidades nutricionais dos indivíduos (CARPENTER, 2003b).

No começo do século XX, os agravos nutricionais eram, principalmente, relacionados à deficiência de determinado nutriente, como anemia, beribéri, raquitismo, xeroftalmia e pelagra. Tais descobertas foram imprescindíveis para que ocorresse a “era das vitaminas”, também chamada de “idade ouro da nutrição” (CARPENTER, 2003b).

Embora nos anos 40, praticamente todos os nutrientes que se conhecem hoje em dia e suas respectivas deficiências tinham sido descobertos, as carências nutricionais permaneciam, mesmo com o conhecimento de preveni-las e curá-las (ORDOVAS; CARMENA, 2005).

A dieta do afluente, rica em gorduras saturadas e em colesterol, sofreu grande impacto durante a 2ª Guerra Mundial devido à restrição de alimentos. Esse fato permitiu a associação entre a redução no consumo dessa dieta à diminuição da incidência de doença isquêmica do coração, além do melhoramento das drogas disponíveis e da condição de fumar menos. Entretanto, o excesso de peso acompanhado no diabetes, persistia em aumentar e a ciência da nutrição ainda não estava preparada para intervir de forma a solucionar as consequências de um estilo de vida sedentário (CARPENTER, 2003c).

Assim, a partir de 1945, as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como as doenças cardiovasculares e *diabetes Mellitus* se tornaram alvo de preocupação (CARPENTER, 2003c).

Atualmente, nos encontramos na chamada “Revolução Genômica”, e como ocorre em todas as revoluções, as descobertas, mudanças e o progresso trazem consigo muitas perguntas sem respostas (ORDOVAS; MOOSER, 2004).

OBJETIVO

Pesquisar e compilar os dados da literatura sobre os principais avanços na nutrigenômica e nutrigenética, a fim de contribuir na formação atualizada de estudantes e profissionais da área da saúde.

MATERIAL E MÉTODOS

Para o presente trabalho, foi realizada uma extensa pesquisa bibliográfica nos principais bancos de dados eletrônicos científicos *PubMed* e *Medline*, utilizando artigos científicos de 1975 a 2007, por meio dos descritores *Nutrigenomic*, *Nutritional Genomics* e *Nutrigenetic*. Também foram consultados livros e sites da internet, a fim de se complementar e conceituar alguns termos. O acesso a alguns textos de suma importância somente foi possível pelo contato direto, via email, com os principais pesquisadores da área, como Jim Kaput do Centro de Excelência em Genômica Nutricional da Universidade da Califórnia – Davis e Jose M. Ordovas do Laboratório de Nutrição e Genômica da Universidade de Tufts – Boston, aos quais a autoria dos textos também pertence.

A partir de então, pôde-se estudar e delinear melhor o trabalho, baseando-se também nas referências citadas pelos artigos científicos colocados à disposição.

REVOLUÇÃO GENÔMICA

O Projeto Genoma Humano foi fundamental para os estudos da interação entre gene e meio ambiente, visto que cada ser humano sendo único, possui um fenótipo diferente dos demais. Portanto, sua interação com o meio em que vive, certamente, mostra-se distinta também (STOVER, 2006).

Uma das descobertas desse projeto foi a identificação da diferença genética na sequência dos genes que, por sua vez, resulta nas variadas respostas individuais diante de fatores ambientais, como a própria alimentação. Tais diferenças genéticas são denominadas “*single nucleotide polymorphisms*” (SNP, pronuncia-se *snips*). O conhecimento e identificação integram a nutrigenômica (FOGG-JOHNSON; KAPUT, 2003). Além dos SNPs, podem ocorrer outras alterações na sequência de nucleotídeos, como a substituição de bases, a inserção e a deleção de um ou mais nucleotídeos, os quais constituem tipos de mutação (PIERCE, 2005).

Sabe-se que muitos casos de obesidade, doenças cardiovasculares, diabetes, câncer e outras doenças crônicas estão associados às interações entre diversos genes com os fatores ambientais (KAPUT; RODRIGUEZ, 2004).

Tanto os nutrientes quanto os demais compostos dos alimentos, da dieta e do estilo de vida constituem fatores que podem alterar a expressão gênica, resultando em modificações nas funções metabólicas (RIST; WENZEL; DANIEL, 2006).

O conceito de meio ambiente é bastante complexo, sendo por vezes associado aos hábitos individuais, como o fumo, consumo de medicamentos, exposição tóxica, educação e aspectos socioeconômicos. Porém, o alimento é um fator ambiental que merece destaque, visto que todos nós somos permanentemente expostos e por isso, podemos adoecer ou não em função dele. Por essa razão e por serem capazes de modular a expressão gênica, os hábitos alimentares são os fatores que mais merecem atenção (ORDOVAS; CORELLA, 2004).

A identificação de que os nutrientes têm a capacidade de interagir e modular mecanismos moleculares essenciais nas funções fisiológicas dos organismos sugere uma revolução no campo da nutrição (MUTCH; WAHLI; WILLIANSO, 2005).

Atualmente, sabe-se que o genoma humano possui de 30.000 a 35.000 genes, um número muito menor daquele pensado antes (KAUWELL, 2005). Conforme Mead (2007), a tecnologia atual permite identificar um número superior a 500.000 polimorfismos por pessoa. Alguns deles podem afetar as funções das proteínas, bem como suas interações com outras proteínas e substratos (DAVIS; HORD, 2005).

MECANISMOS EPIGENÉTICOS

Os mecanismos epigenéticos são capazes de modular a expressão gênica através de mudanças na estrutura dos cromossomos (DELAVAL; FEIL, 2004), que são constituídos a partir da condensação da cromatina, a qual é formada por um complexo de DNA e proteínas especiais, chamadas histonas (PIERCE, 2005).

Como exemplos de mecanismos epigenéticos, podem ser citados a metilação do DNA e a acetilação das histonas (KAPUT et al., 2007).

Sabe-se que a metilação do DNA, bem como o balanço energético celular estão diretamente relacionados com o remodelamento da cromatina (PICARD et al., 2004), que pode ser induzida pelos nutrientes, através da enzima DNA metiltransferase (DNMT) que catalisa a transferência de um grupo metil da S-adenosilmetionina para locais específicos do DNA (SNEIDER; TEAGUE; ROGACHEVSKY, 1975).

A S- adenosilmetionina metaboliza nutrientes provenientes da dieta, como a colina, metionina, ácido fólico, vitamina B6 (piridoxina), B12 (cobalamina) e B2 (riboflavina). Portanto, a deficiência desses nutrientes leva à alterações no metabolismo do carbono, prejudicando a metilação do DNA e aumentando o risco de doenças crônicas, como o câncer e doenças cardiovasculares (STOVER; GARZA, 2002).

A hipermetilação leva ao silenciamento do gene pela supressão da transcrição, enquanto a hipometilação está envolvida na gênese de vários tipos de câncer, tais como o câncer hepatocelular e de próstata (AGGARWAL; SHISHODIA, 2006).

Da mesma maneira, a acetilação das histonas também é capaz de remodelar a estrutura da cromatina e, conseqüentemente, modular a expressão gênica (KAPUT et al., 2007).

A NUTRIÇÃO DOS NOVOS TEMPOS

Embora o passado e o presente das diretrizes dietéticas não possuam grandes diferenças nas respostas perante as mudanças da ingestão de um determinado nutriente, essas mudanças podem afetar a eficácia das recomendações sob o nível individualizado (ORDOVAS; CORELLA, 2004).

Nesse aspecto, a nutrigenômica tem potencial futuro, a fim de se modificar tais diretrizes dietéticas e aperfeiçoar a recomendação personalizada. Já a nutrigenética possibilitará através das bases genéticas individuais, ou seja, do mapa genético pessoal uma recomendação dietética totalmente personalizada (ORDOVAS; CORELLA, 2004).

No conceito geral de genômica nutricional, tanto o termo ‘nutrigenômica’ quanto ‘nutrigenética’ são utilizados. A nutrigenética estuda os efeitos da variação genética na interação dieta-doença, o que inclui a identificação e caracterização do gene relacionado ou até mesmo responsável pelas diferentes respostas aos nutrientes. O propósito da nutrigenética é criar uma recomendação que possa apresentar os riscos e benefícios do consumo de dietas específicas ou componentes dietéticos para cada indivíduo (ORDOVAS; MOOSER, 2004).

A nutrigenômica é uma ciência que estuda como os constituintes dos alimentos interagem com os genes e seus produtos na alteração do fenótipo, isto é, na informação da expressão gênica. Para tanto, é preciso se compreender a maneira pela qual os nutrientes e os compostos bioativos atuam na modulação da expressão gênica (KAPUT et al., 2005).

Em 1999, DellaPenna publicou na literatura científica uma das primeiras definições para este termo, classificando a genômica nutricional como uma abordagem geral do descobrimento genético, aplicável nos compostos de importância nutricional que são sintetizados ou acumulados pelas plantas e outros organismos, como por exemplo, vitaminas e minerais.

Dessa forma, o entendimento sobre como os nutrientes afetam o balanço entre a saúde e doença pela alteração da expressão e/ou da estrutura do mapa genético individual, torna-se fundamental (KAPUT; RODRIGUEZ, 2004).

Além da nutrição, a bioinformática, a biologia molecular e a genômica fazem parte da abordagem metodológica da nutrigenômica (FOGG-JOHNSON; KAPUT, 2003). Observe a figura 1 que mostra os princípios gerais da nutrigenômica.

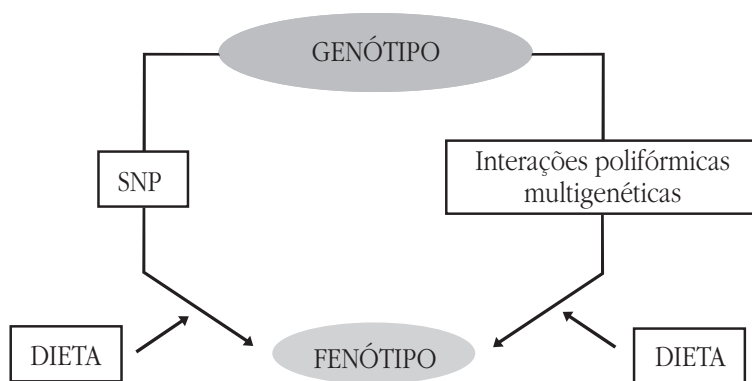


Figura 1 – Princípio científico da nutrigenômica (FOGG-JOHNSON; KAPUT, 2003 Adaptado).

A INTERAÇÃO GENE - DIETA

Para muitos cientistas, as diferenças genéticas entre indivíduos ocorrem devido às distintas respostas que temos com o meio em que vivemos particularmente a alimentação. Mesmo assim, com frequência pesquisas de cunho molecular e genético afirmam que determinados fatores ambientais não interferem na expressão gênica. Então, surge a nutrigenômica para agrupar esses dois conceitos (FOGG-JOHNSON; KAPUT, 2003).

O conceito da interação entre gene e dieta descreve o efeito de um componente do alimento sobre um 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, produzem um fenótipo diferente (ORDOVAS; CORELLA, 2004).

Nesse contexto, faz-se importante considerar a dinâmica natural dessa interação, que percorre durante toda a vida (ORDOVAS; CORELLA, 2004). Em função disso, existem os níveis de interações. O primeiro está relacionado à fase fetal, em que mesmo no útero, a criança possa ter sua primeira interação gene-nutriente; a segunda se refere a um erro congênito no metabolismo, tornando a alimentação do primeiro ano de vida um fator importante no estado de saúde ou doença; por fim, o terceiro nível de interação que ocorre devido às doenças multifatoriais, em que por um longo período de tempo houve uma exposição ao mesmo tipo de dieta (LEONG et al., 2003).

O emprego correto do termo nutriente pode contribuir para melhor analisar a interação que há entre gene e dieta de cada um, propiciando bioindicadores específicos, uma vez que os nutrientes podem influenciar ou regular processos como de transcrição do DNA (GO; BUTRUM; WONG, 2003).

Young (2002) definiu nutriente como um “componente físico, químico e fisiológico da dieta, que serve como um significante substrato energético ou um precursor para a síntese de macromoléculas ou de outros componentes necessários para a diferenciação celular normal, crescimento, renovação, reparação, defesa e/ou manutenção ou um sinalizador molecular, cofator ou determinante da estrutura celular normal, função e/ou um promotor da integridade da célula e do órgão”.

A nutrição depende não somente da composição do alimento em si, mas também do gasto energético como a taxa metabólica basal, atividade física, composição corporal e condições metabólicas de cada um, pois as diferenças nutricionais existem entre os indivíduos devido à raça, idade, estilo de vida e composição dos alimentos que são consumidos (CHÁVEZ; MUNÔZ DE CHÁVEZ, 2003).

Logo, esses mecanismos podem resultar em alterações metabólicas e nas necessidades de ingestão dos nutrientes (ZEISEL, 2007).

Assim, a nutrigenômica promete identificar os fatores que podem afetar a expressão gênica nos níveis de transcrições do DNA e, por meio disso, reduzir os riscos de doenças,

ou até mesmo melhorar a resposta nas terapias utilizadas para tratar os indivíduos que possuem doenças crônicas (KAUWELL, 2005).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

DOENÇA MONOGENÉTICA - FENILCETONÚRIA

O conceito de interação gene – nutriente que resulta em uma enfermidade não é recente e desde a primeira metade do século XX já se conhecia doenças de origem monogenética (PISABARRO, 2006).

A fenilcetonúria é uma doença de origem genética que ocorre devido a uma mutação no gene que codifica a enzima fenilalanina-hidroxilase, que é ativa no fígado e tem papel de converter a fenilalanina (PHE) em tirosina (MONTEIRO; CÂNDIDO, 2006).

Desde a década de 70, muitas variantes da fenilcetonúria (PKU) foram descobertas, fato que exigiu a frequência de exames laboratoriais adicionais para permitir o aperfeiçoamento da diferenciação dos tipos, a fim de que o diagnóstico clínico e a prescrição do tratamento fossem adequados (MIRA; MARQUEZ, 2000).

A descoberta do gene da fenilalanina-hidroxilase (PAH) possibilitou um melhor estudo da base molecular da variabilidade fenotípica em doenças como essa. Sabe-se que esse gene está localizado no cromossomo 12q22-q24.1, incluindo cerca de 90 mil pares de bases e 13 éxons (WOO et al., 1983 apud ORDOVAS; CORELLA, 2004). Ainda se conhece mais de 400 mutações diferentes nesse locus, o que demonstra a grande variação genética (ORDOVAS; CORELLA, 2004).

Algumas mutações do gene da fenilalanina-hidroxilase provocam apenas uma deficiência parcial dessa enzima, o que acarreta o aumento de fenilalanina no soro (ROBBINS, 2001).

Outras variantes da PKU, como a atípica ou a hiperfenilalaninemia são decorrentes da deficiência no sistema da fenilalanina-hidroxilase não sendo, necessariamente, esta enzima. Pessoas com mutações como essa têm dificuldade de metabolizar certos aminoácidos além da fenilalanina, tais como a tirosina e o triptofano (ROBBINS, 2001).

Dessa forma, a aplicação da nutrigenômica em doenças como essa pode fazer da terapia personalizada um sucesso, ao se adequar os biomarcadores e as informações corretas nos diferentes estágios da vida (ORDOVAS; CORELLA, 2004).

O POLIMORFISMO DA MTHFR E SUA RELAÇÃO COM O ÁCIDO FÓLICO

O ácido fólico ou folato participa do ciclo de metilação, no qual atua na síntese de nucleotídeos, produção de metionina e de S-adenosilmetionina (SAM). A enzima metilnotetraidrofolato redutase (MTHFR) participa dessa reação catalisando a conversão

de 5,10-metilenotetraidrofolato para 5- metilenotetraidrofolato, que doa carbono para a síntese de metionina a partir da homocisteína (LI et al., 2005). Essa reação pode ser observada na figura 2.

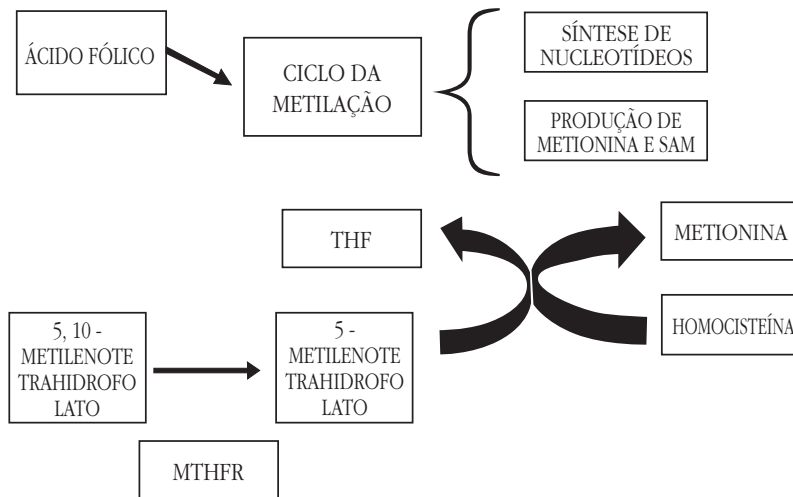


Figura 2 – A participação do ácido fólico e da enzima metilenotetraidrofolato redutase (MTHFR) no ciclo de metilação. Abreviações: THF: tetraidrofolato redutase; SAM: S-adenocilmetionina.

Alterações nessa enzima estão associadas ao aumento de homocisteínemia, o que aumenta os riscos de defeitos do tubo neural, doença trombotica e vasculopatia (ROCHE; MENSINK, 2006).

O gene da MTHFR está localizado no cromossomo 1. O polimorfismo dela se refere à uma substituição do alelo C pelo T no nucleotídeo 677, o resultado dessa mudança é a troca entre os aminoácidos alanina pela valina. A frequência do genótipo 677-T é de até 35% em algumas populações, podendo variar conforme os grupos étnicos (Figura 3), fato que compromete as recomendações nutricionais generalizadas, visto que essa mutação pode trazer consequências funcionais (ROCHE; MENSINK, 2006).

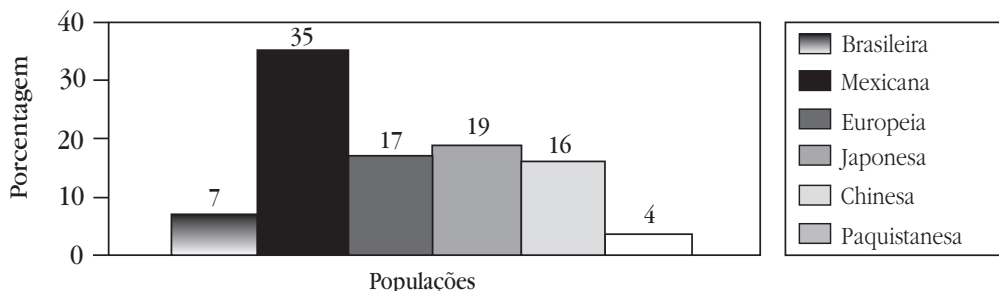


Figura 3 – Prevalência do genótipo MHTFR 667T/T em diferentes grupos étnicos (STOVER, 2006 Adaptado).

Em estudo realizado com homens de genótipo MTHFR (5,10-metiltetrahidrofolato-reductase) 677 TT, associada à uma ingestão adequada de folato, observou-se diminuição de 55% de risco para o desenvolvimento de câncer colorretal ao se comparar os riscos entre homens de outras combinações genotípicas - CC e CT - (KAUWELL, 2005). Dessa forma, pessoas que possuem o alelo TT para o gene MTHFR necessitam de maior ingestão de ácido fólico (STOVER, 2006).

Guéant-Rodriguez et al. (2006) realizaram um estudo para comparar a relação entre o alelo 677-T e o alelo 1298-C (menos estudado) com as concentrações de homocisteína plasmática, folato e vitamina B12. Foi encontrada maior concentração plasmática de folato nos mexicanos e italianos, ao contrário dos africanos. Observou-se ainda maior prevalência do alelo 677-T nos mexicanos. Já a prevalência do genótipo 1298-C foi menor tanto nos africanos e mexicanos e foi maior nos franceses.

DOENÇAS CRÔNICAS

As suspeitas de que a dieta era um fator de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas foi inicialmente estabelecida por estudos epidemiológicos (DEBUSK et al., 2005).

Dentre a relação da dieta com as doenças ligadas a ela, as doenças crônicas como as cardiovasculares, câncer, diabetes, doenças neurológicas, obesidade, osteoporose, e outras variedades de origem inflamatórias serão as mais beneficiadas com as pesquisas em nutrigenômica (DEBUSK et al., 2005).

As ocorrências das doenças crônicas são derivadas da combinação de vários fatores em que todos atuam sobre o organismo, podendo ser inclusos a esses fatores a genética de cada um, o meio em que se vive, o comportamento e o estado socioeconômico (FOGG-JOHNSON; KAPUT, 2003).

DIABETES MELLITUS TIPO 2

Estudos realizados já identificaram 52 genes envolvidos no *diabetes Mellitus* tipo 2. Esses genes participam de metabolismos bioquímicos, regulatórios e sinais de transdução do DNA, sendo capazes de produzir fenótipos associados com essa doença (KAPUT; DAWSON, 2007).

As proteínas produzidas por um determinado gene podem não agir isoladamente e, por vezes, podem estar interconectadas com outras proteínas. Um exemplo disso é o que ocorre no polimorfismo (IVS6+G82A) da guanina para tirosina (G-T) na interação genética da tirosina fosfatase 1B (PTP 1B) com um polimorfismo (Gln223Arg) no gene receptor da leptina (LEPR) (SANTANIEMI; UKKOLA; KESÄNIEMI, 2004). Cabe ressaltar que a tirosina fosfatase 1B tem forte relação com a resistência à insulina e obesidade (UKKOLA; SANTANIEMI, 2002).

Em uma revisão feita por Kaput e Dawson (2007), muitos polimorfismos genéticos associados ao *diabetes Mellitus* tipo 2 foram listados. Por exemplo, indivíduos que carregam o alelo G e o PPAR γ 2 Ala12 parecem ser mais sensíveis à insulina do que aqueles que simplesmente carregam o alelo T. Interações entre a adiponectina e a PPAR γ 2 também contribuem para o aumento da concentração de insulina, inclusive em testes orais, como também na resistência à esse hormônio.

CÂNCER

Os hábitos alimentares, bem como o estilo de vida são as principais causas de mortes por neoplasias, sua incidência deverá aumentar de 10 milhões (em 2000) para 15 milhões em 2020, sendo a dieta responsável por 30% dos óbitos em países ocidentais e 20% naqueles em desenvolvimento (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2003).

Ainda segundo a Organização Mundial da Saúde (2003), as mortes por neoplasias correspondem a 7,1 milhões por ano, representando 12,6% dos óbitos em todo o mundo.

As políticas públicas de promoção à saúde são muito relevantes, visto o elevado número de óbitos por ano, um exemplo é o Programa Nacional de Controle do Câncer, criado em 2002 pela World Health Organization, que se trata de uma estratégia global para a redução de risco, prevenção, controle e diagnóstico precoce da doença.

Contudo, espera-se que no futuro próximo, a criação de programas de saúde individuais contribua para reduzir esse índice de mortalidade, uma vez que sendo as intervenções mais específicas para cada pessoa, o organismo possa responder melhor (GO; BUTRUM; WONG, 2003).

Como mencionado anteriormente, sabe-se que a dieta é um dos fatores determinantes no prognóstico da neoplasia. Atualmente, pode-se afirmar que compostos bioativos da dieta como a curcumina, a genisteína, o resveratrol, o ácido ursólico, o licopeno, a capsaisina, a silimarina, as catequinas, as isoflavonas, o indol-3-carbinol, as saponinas, os fitoesteróis, a luteína, a vitamina C, o folato, o beta caroteno, a vitamina E, os flavonoides, o selênio e as fibras dietéticas atuam como agentes protetores contra o câncer (AGGARWAL; SHISHODIA, 2006).

Todavia, sendo a neoplasia uma condição patológica que gera um quadro inflamatório, os principais SNPs estão envolvidos com a síntese e secreção de citocinas próinflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF) – α , que apresenta um polimorfismo na posição – 308 da região promotora que codifica essa citocina, representado pelo genótipo GA ou AA; a interleucina (IL) 1 β que possui um polimorfismo na região -511, representado pelo genótipo CT ou TT, já a IL-6 possui um polimorfismo na região -174, com o genótipo associado ao alelo G (KORNMAN; MARTHA; DUFF, 2004).

DOENÇAS CARDIOVASCULARES (DCV)

As DCV são enfermidades do sistema circulatório com etiologia e localização diversas. Em geral, classificam-se como: doença isquêmica do coração, enfermidades cerebrovasculares, vasculares periféricas, entre outras (CORELLA; ORDOVAS, 2007).

De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (2003), 20 milhões de pessoas sobrevivem a infartos e acidentes vasculares a cada ano. Cerca de 80% das mortes por DCV no mundo ocorrem em países em desenvolvimento, cujas rendas média e baixa são os principais fatores responsáveis por 86% dos óbitos.

Estudos mostram evidências de que a variação lipídica no plasma provocada por mudanças no consumo de lipídios e de colesterol, tenha um componente genético envolvido. Desde então, a identificação desses fatores genéticos permitiu pesquisar os genes e seus produtos que estão, de alguma maneira, envolvidos com o metabolismo das lipoproteínas (ORDOVAS; CORELLA, 2004).

Sabe-se que a dieta pode alterar os riscos de doenças cardiovasculares tanto para mais quanto para menos, 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 entre os indivíduos perante a dieta (CORELLA; ORDOVAS, 2007).

No entanto, esse tipo de interação gene-nutriente não é totalmente compreendido, e por isso ainda é um desafio para a ciência.

POSSÍVEIS GENES ENVOLVIDOS NO METABOLISMO LIPÍDICO

Na nutrigenômica, se utilizam duas terminologias: fenótipos intermediários e finais de uma enfermidade. O primeiro corresponde ao valor de indicadores, marcadores ou fatores relacionados com a doença cardiovascular e que podem ser observados antes da sua manifestação, ajudando na prevenção da mesma. Já o segundo se refere ao próprio evento cardiovascular, quando a doença já se manifestou (CORELLA; ORDOVAS, 2007).

Os fenótipos intermediários de maior importância para os transtornos cardiovasculares incluem as concentrações plasmáticas de colesterol, triacilgliceróis, HDL, LDL, glicose, insulina, homocisteína, marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR), a IL-6 e o TNF- α , além de marcadores do estresse oxidativo, de coagulação e marcadores de disfunção endotelial (CORELLA; ORDOVAS, 2007).

Conforme a revisão realizada por Corella e Ordovas (2005), muitos exemplos de genes candidatos envolvidos no metabolismo lipídico já foram descritos e um grande número de SNP são úteis na identificação desses genes.

No entanto, a complexidade de se interpretar os dados requer mais investigações nesse campo, uma vez que apenas alguns desses polimorfismos têm efeito funcional. Para melhor exemplificar, observe a tabela 1, que mostra a relação dos polimorfismos presentes nos genes de algumas proteínas envolvidas com o metabolismo lipídico.

Tabela 1 – Exemplos de genes candidatos e sua relação com o nutriente

Proteína	Função	Polimorfismos	Interação com alimento	Alteração funcional	Referência
Apolipoproteína 1 (APOA 1)	Transporte de lipídios	Alelo A	PUFA	Aumento de HDL +++	Mutch, 2005
		Alelo G	PUFA	HDL normal ou aumento + ↓ dos níveis de adiponectina, estresse oxidativo	Ordovas, 2007
Adiponectina	Modulação de processos metabólicos	ADIPQ 276 G	PUFA	Mesmas alterações - -	
		ADIPQ 276 T	PUFA		
Interleucina 1 (IL - 1)	Mediador da inflamação	IL - 1B (+3954)	PUFA	Risco de doença cardiovascular	Kornman, 2006
		IL - 1 RN (+ 2018)	PUFA	Mudança na atividade biológica da IL - 1	

Nota: Os sinais (+++) referem-se ao maior grau de intensidade do evento; (-) referem-se ao grau intermediário; (+) refere-se ao baixo grau de intensidade. Já o símbolo (↓) refere-se à redução.

Como se pode notar, os ácidos graxos poli-insaturados chamados de PUFA (exemplo: $\omega 3$ e $\omega 6$) podem interagir com os genes e, dependendo do polimorfismo, provocar alterações funcionais mais (+) ou menos (-) acentuadas.

Todavia, cabe ressaltar que outros genes como o da apolipoproteína (APO)-E associada com o colesterol total e LDL colesterol; a proteína colesterol éster transferase (CETP) associada com HDL colesterol; bem como, a lipoproteína lipase (LPL) associada com os triacilgliceróis, apresentam forte embasamento científico para elucidar suas respectivas relações em alterações fenotípicas (HUMPHRIES; MONTGOMERY; TALMUD, 2001; ORDOVAS, 2000; ORDOVAS, 2006; ORDOVAS; MOOSER, 2002).

A PARTICIPAÇÃO DOS NUTRIENTES E COMPOSTOS BIOATIVOS NA MODULAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA

Em estudo de revisão realizado por Davis e Uthus (2004), os autores listam alguns componentes da dieta envolvidos com maior susceptibilidade do desenvolvimento de

câncer, dentre eles se destacam, a deficiência de zinco, de selênio e de vitamina C; o excesso do consumo de álcool e de vitamina A; e a exposição aos metais pesados como o níquel.

Em contrapartida, uma dieta balanceada fornece as condições ideais para a manutenção da saúde, pois além de nutrir o organismo, o alimento se torna uma fonte de compostos bioativos, as quais atuam em etapas específicas do processo de transcrição.

A curcumina tem a capacidade de suprimir a ativação da quinase inibitória do Kappa B (IKB) induzida pelo TNF- α , fato que inibe a fosforilação e posterior degradação dessa proteína quinase, impedindo a translocação do fator nuclear kappa B (NF-kB) do citoplasma para o núcleo da célula. Dessa forma, não ocorre a transcrição de genes com atividades pró-inflamatórias (AGGARWAL; SHISHODIA, 2006). Além disso, em estudo realizado por Han et al. (2002), a curcumina mostrou também suprimir a ativação de outro fator de transcrição, a proteína ativadora (AP)-1, responsável pela transcrição de genes relacionados à atividade inflamatória.

Outro estudo, avaliando o efeito do resveratrol, encontrado no vinho tinto, mostrou que esse composto polifenólico é capaz de suprimir a ativação dos fatores de transcrição NF-kB e AP-1 em células mieloides (U-937), linfoides e epiteliais (MANNA; MUKHOPADHYAY; AGGARWAL, 2000).

A epigallocatequina galato (EGCG), encontrada na *Camellia sinensis* também mostrou efeito inibitório sobre a ativação do fator de transcrição AP-1 pela inibição da ativação da c-Jun N-terminal quinase (JNK) que contribui para a resistência periférica à insulina (MAEDA-YAMAMOTO et al., 2003).

Roedores submetidos à dieta pobre em selênio e ácido fólico tiveram uma redução da atividade enzimática da DNMT tanto no fígado quanto no cólon (DAVIS; UTHUS, 2003).

A suplementação de vitamina E em roedores resultou no aumento da expressão de IL-2 em células T jovens e maduras e na redução da expressão de IL-4 em células maduras, fato que sugere que a idade celular tem efeitos na expressão gênica e que a vitamina E, atua beneficiando o sistema imune (HAN et al., 2006).

Já as vitaminas A e D apresentam ações diretas ao ativarem receptores nucleares específicos (RXR para ácido retinoico e VDR para vitamina D), podendo assim influenciar a transcrição dos genes (KAPUT; RODRIGUEZ, 2004).

ASPECTOS BIOÉTICOS DA NUTRIGENÔMICA

Em 2004, a Organização Europeia de Nutrigenômica (NUGO) foi instituída para integrar e facilitar as pesquisas no campo da nutrigenômica na Europa e países próximos. Por se tratar de uma ciência relativamente nova, mas que já traz consigo questões éticas, a

necessidade de se traçar diretrizes bioéticas adequadas fez parte dos principais objetivos dessa organização (BERGMANN et al., 2006).

Em 2007, a NUGO contou com a participação de cientistas para escrever um documento sobre as diretrizes bioéticas que permeiam os estudos com humanos. Esse documento conta com 19 diretrizes e uma das causas para sua concretização foi a necessidade de se traçar diretrizes nesse campo da ciência da nutrição e estabelecer padrões para a realização das pesquisas, uma vez que faz uso do material biológico humano em larga escala.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A nutrigenômica representa o que há de mais atual na ciência da nutrição. Profissionais e estudantes da área da saúde necessitam conhecer essa nova ciência, visto que devido ao seu potencial, acredita-se nos benefícios à saúde que serão por ela concedidos.

É fato que muitos estudos precisam ser realizados, mas é fato também que o caminho foi aberto e o primeiro passo já foi dado. Muitas perguntas ainda permanecem sem respostas, cabendo então a nós respondê-las, pois dessa forma a nutrição poderá ser elevada a outro nível, isto é, a personalização total de suas intervenções.

REFERÊNCIAS/REFERENCES

- AGGARWAL, B. B.; SHISHODIA, S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem. Pharmacol.*, v. 71, n. 10, p. 1397-1421, 2006.
- BERGMANN, M. M.; BODZIOCH, M.; BONET, M. L.; DEFOORT, C.; LIETZ, G.; MATHERS, J. C. Bioethics in human nutrigenomics research: European Nutrigenomics Organisation workshop report. *Br. J. Nutr.*, v. 95, n. 5, p. 1024-1027, 2006.
- CARPENTER, K. J. A short of Nutritional Science: Part 1 (1785-1885). *J. Nutr.*, v. 133, n. 3, p. 638-645, 2003a.
- CARPENTER, K. J. A short of Nutritional Science: Part 2 (1885-1912). *J. Nutr.*, v. 133, n. 4, p. 975-984, 2003b.
- CARPENTER, K. J. A short of Nutritional Science: Part 4 (1945-1985). *J. Nutr.*, v. 133, n. 11, p. 3331-3342, 2003c.
- CHÁVEZ, A.; MUÑOZ de CHÁVEZ, M. Nutrigenomics in public health nutrition: short-term perspectives. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v. 57, n. 1, p. S97-S100, 2003.
- CORELLA, D.; ORDOVAS, J. M. Genes, dieta y enfermedades cardiovasculares. *Investigación y Ciencia*, n. 374, p. 74-83, 2007.
- CORELLA, D.; ORDOVAS, J. M. Single nucleotide polymorphisms that influence lipid metabolism: Interaction with dietary factors. *Annu. Rev. Nutr.*, v. 25, p. 341-390, 2005.
- DAVIS, C. D.; HORD, N. G. Nutritional “omics” for elucidating the role(s) of bioactive food components in colon cancer prevention. *J. Nutr.*, v. 135, n. 11, p. 2694-2697, 2005.
- DAVIS, C. D.; UTHUS, E. O. Dietary folate and selenium affect dimethylallyl-drazine-induced aberrant crypt formation, global DNA methylation and one-carbon metabolism in rats. *J. Nutr.*, v. 133, n. 9, p. 2907-2914, 2003.

- DAVIS, C. D.; UTHUS, E. O. DNA Methylation, Cancer Susceptibility, and Nutrient Interactions. *Exp. Biol. Med.*, v. 229, n. 10, p. 988-995, 2004.
- DEBUSK, R. M.; FOGARTY, C. P.; ORDOVAS, J. M.; KORNMAN, K. S. Nutritional Genomics in Practice: Where Do We Begin?. *J. Am. Diet Assoc.*, v. 105, n. 4, p. 589-598, 2005.
- DELAVAL, K.; FEIL, R. Epigenetic regulation of mammalian genomic imprinting. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, v. 14, n. 2, p. 188-195, 2004.
- DELLAPENA, D. Nutritional Genomics: Manipulating Plant Micronutrient to Improve Human Health. *Science*, v. 285, n. 5426, p. 375-379, 1999.
- FOGG-JOHNSON, N.; KAPUT, J. Nutrigenomics: An Emerging Scientific Discipline. *Food Technol.*, v. 57, n. 4, p. 60-67, 2003.
- GO, V. L. W.; BUTRUM, R. R.; WONG, D. A. Diet, Nutrition and Cancer Prevention: The Postgenomic Era. *J. Nutr.*, v. 133, n. 11, p. 3830S-3836S, 2003. Supplement 1.
- GUÉANT-RODRIGUEZ, R. M.; GUÉANT, J. L.; DEBARD, R.; THIRION, S.; HONG, L. X.; BRONOWICKI, J. P.; NAMOUR, F.; CHABI, N. W.; SANNI, A.; ANELLO, G.; BOSCO, P.; ROMANO, C.; AMOUZOU, E.; ARRIETA, H. R.; SÁNCHEZ, B. E.; ROMANO, A.; HERBETH, B.; GUILLAND, I. C.; MUTCHINICK, O. M. Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase 677T and 1298C alleles and folate status: a comparative study in Mexican, West African, and European populations. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 83, n. 3, p. 701-707, 2006.
- HAN, S. N.; ADOLFSSON, O.; LEE, C. K.; PROLLA, T. A.; ORDOVAS, J.; MEYDANI, S. N. Age- and Vitamin E- Induced Changes in Gene Expression Profile of T Cells. *J. Immunol.*, v. 177, n. 9, p. 6052-6061, 2006.
- HAN, S. S.; KEUM, Y. S.; SEO, J. H.; SURH, Y. J. Curcumin Suppresses Activation of NF- κ B and AP-1 Induced by Phorbol Ester in Cultured Human Myelocytic Leukemia Cells. *J. Biochem. Mol. Biol.*, v. 35, n. 3, p. 337-342, 2002.
- HUMPHRIES, S. E.; MONTGOMERY, H. E.; TULMUD, P. J. Predisposing genes, high risk environments and coronary artery disease: LPL and fibrinogen as examples. *World Rev. Nutr. Diet.*, v. 89, p. 61-67, 2001.
- KAPUT, J.; DAWSON, K. Complexity of type 2 diabetes mellitus data sets emerging from nutrigenomic research: A case for dimensionality reduction?. *Mutation Res.*, v. 622, n. 1-2, p. 19-32, 2007.
- KAPUT, J.; ORDOVAS, J. M.; FERGUSON, L.; VAN OMMEN, B.; RODRIGUEZ, R. L.; ALLEN, L.; AMES, B. N.; DAWSON, K.; GERMAN, B.; KRAUSS, R.; MALYJ, W.; ARCHER, M. C.; BARNES, S.; BARTHOLOMEW, A.; BIRK, R.; VAN BLADEREN, P.; BRADFORD, K. J.; BROWN, K. H.; CAETANO, R.; CASTLE, D.; CHADWICK, R.; CLARKE, S.; CLÉMENT, K.; COONEY, C. A.; CORELLA, D.; CRUZ, I. B. M.; DANIEL, H.; DUSTER, T.; EBBESSON, S. O. E.; ELLIOTT, R.; FAIRWEATHER-TAIT, S.; FELTON, J.; FENECH, M.; FINLEY, J. W.; FOGG-JOHNSON, N.; GILL-GARRISON, R.; GIBNEY, M. J.; GILLIES, P. J.; GUSTAFSSON, J. K.; HARTMAN IV, J. L.; HE, L.; HWANG, J. K.; JAIS, J.-P.; JANG, Y.; JOOST, H.; JUNIEN, C.; KANTER, M.; KIBBE, W. A.; KOLETZKO, B.; KORF, B. R.; KORNMAN, K.; KREMPIN, D. W.; LANGIN, D.; LAUREN, D. R.; HO LEE, J.; LEVEILLE, G. A.; LIN, S. J.; MATHERS, J.; MAYNE, M.; MCNABB, W.; MILNER, J. A.; MORGAN, P.; MULLER, M.; NIKOLSKY, Y.; VAN DER OUDERAA, F.; PARK, T.; PENSEL, N.; PEREZ-JIMENEZ, F.; POUTANEN, K.; ROBERTS, M.; SARIS, W. H. M.; SCHUSTER, G.; SHELLING, A. N.; SIMOPOULOS, A. P.; SOUTHON, S.; TAI, E. S.; TOWNE, B.; TRAYHURN, P.; UAUY, R.; VISEK, W. J.; WARDEN, C.; WEISS, R.; WIENCKE, J.; WINKLER, J.; WOLFF, G. L.; ZHAO-WILSON, X.; ZUCKER, J.-D. The case for strategic alliances to harness nutritional genomics for public and personal health. *Br. J. Nutr.*, v. 94, n. 5, p. 623-632, 2005.
- KAPUT, J.; PERLINA, A.; HATIPOGLU, B.; BARTHOLOMEU, A.; NIKOLSKY, Y. Nutrigenomics: concepts and applications to pharmacogenomics and clinical medicine. *Pharmacogenomics*, v. 8, n. 4, p. 1-22, 2007.

- KAPUT, J.; RODRIGUEZ, R. L. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiol. Genomics*, v. 16, n. 2, p. 166-177, 2004.
- KAUWELL, G. P. A. Emerging concepts in nutrigenomics: A preview of what is to come. *Am. Soc. Parental Enteral Nutr.*, v. 20, n. 1, p. 75-87, 2005.
- KORNMAN, K. S.; MARTHA, P. M.; DUFF, G. W. Genetic Variations and Inflammation: A Practical Nutrigenomics Opportunity. *Nutrition*, v. 20, n. 1, p. 44-9, 2004.
- LEONG, N. M.; MIGNONE, L. I.; NEWCOMB, P. A.; TITUS-ERNSTOFF, L.; BARON, I. A.; TRENTHAM-DIETZ, A.; STAMPFER, M. J.; WILLETT, W. C.; EGAN, K. M. Early life risk factors in cancer: The relation of birth weight to adult obesity. *Int. J. Cancer*, v. 103, n. 6, p. 789-791, 2003.
- LI, D.; PICKELL, L.; LIU, Y.; WU, Q.; COHN, J. S.; ROZEN, R. Maternal methylenetetrahydrofolate reductase deficiency and low dietary folate lead to adverse reproductive outcomes and congenital heart defects in mice. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 82, n. 1, p. 188-195, 2005.
- MAEDA-YAMAMOTO, M.; SUZUKI, N.; SAWAI, Y.; MIYASE, T.; SANO, M.; HASHIMOTO-OHTA, R.; ISEMURA, M. Association of suppression of extracellular signal-regulated kinase phosphorylation by epigallocatechin gallate with the reduction of matrix metalloproteinase activities in human fibrosarcoma HT1080 cells. *J. Agr. Food Chem.*, v. 51, n. 7, p. 1858-1863, 2003.
- MANNA, S. K.; MUKHOPADHYAY, A.; AGGARWAL, B. B. Resveratrol Suppresses TNF-Induced Activation of Nuclear Transcription Factors NF-kB, Activator Protein-1, and Apoptosis: Potential Role of Reactive Oxygen Intermediates and Lipid Peroxidation. *J. Immunol.*, v. 164, n. 12, p. 6509-6519, 2000.
- MEAD, M. N. Nutrigenomics: The genome – food interface. *Environ. Health Perspect.*, v. 115, n. 12, p. A583-A589, 2007.
- MIRA, N. V. M.; MARQUEZ, U. M. L. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. *Rev. Saúde Pública*, v. 34, n. 1, p. 86-96, 2000.
- MONTEIRO, L. T. B.; CÂNDIDO, L. M. B. Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos. *Rev. Nutr.*, v. 19, n. 3, p. 381-387, 2006.
- MUTCH, D. M.; WAHLI, W.; WILLIANSO, G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J.*, v. 19, n. 12, p. 1602-1616, 2005.
- NUGO. *The NuGO Bioethics Guidelines on Human Studies* [internet]: Oslo: 17 set 2007. Disponível em: <<http://nugo.dife.de/bot/index.php>>. Acesso em: 8 set. 2008.
- ORDOVAS, J. M. Diet/ Genetic Interactions and Their Effects on Inflammatory Markers. *Nutr. Rev.*, v. 65, n. 12, p. S203-S207, 2007.
- ORDOVAS, J. M. Genetic interactions with diet influence the risk of cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 83, n. 2, p. 443S-446S, 2006.
- ORDOVAS, J. M. Genetic polymorphisms and activity of cholesterol ester transfer protein (CETP): Should we be measuring them? *Clin. Chem. Lab. Med.*, v. 38, n. 10, p. 945-949, 2000.
- ORDOVAS, J. M.; CARMENA, R. Nutrigenética. *Humanitas, Humanidades Médicas*, 2005. p. 3-19. Disponível em: <http://74.125.155.132/scholar?q=cache:9AOfBVGHH5J:scholar.google.com/&hl=pt-BR&as_sat=2000>. Acesso em: 16 set. 2007.
- ORDOVAS, J. M.; CORELLA, D. Nutritional Genomics. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, v. 5, p. 71-118, 2004.
- ORDOVAS, J. M.; MOOSER, V. The APOE locus and the pharmacogenetics of lipid response. *Curr. Opin. Lipidol.*, v. 13, n. 2, p. 113-117, 2002.
- ORDOVAS, J. M.; MOOSER, V. Nutrigenomics and nutrigenetics: editorial review. *Curr. Opin. Lipidol.*, v. 15, n. 2, p. 101-108, 2004.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE/ ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde* [internet]. Brasília, 2003. Disponível em: <http://www.opas.org.br/sistema/arquivos/d_cronic.pdf>. Acesso em: 19 set. 2008.

PICARD, F.; KURTEV, M.; CHUNG, N.; TOPARK-NEARM, A.; SENAWONG, T.; MACHADO DE OLIVEIRA, R.; LEID, M.; MCBURNEY, M. W.; GUARENTE, L. Sirt 1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR- γ . *Nature*, v. 429, n. 6993, p. 771-776, 2004.

PIERCE, B. A. *Genetics: a conceptual approach*. 1ª ed. New York: W. H. Freeman, 2005. 709 p.

PISABARRO, R. Nutrigenética y nutrigenómica: la revolución sanitaria del nuevo milenio. Implicancias clínicas en síndrome metabólico y diabetes tipo 2. *Rev. Méd. Uruguay*, v. 22, n. 2, p. 100-107, 2006.

RIST, M. J.; WENZEL, U.; DANIEL, H. Nutrition and food science go genomic. *TRENDS Biotechnol.*, v. 24, n. 4, p. 172-178, 2006.

ROBBINS, S. L. *Fundamentos de patologia estrutural e funcional*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 826 p.

ROCHE, H. M.; MENSINK. Aspectos moleculares da nutrição em Nutrição e metabolismo. In: GIBNEY, M. J.; MACDONALD, I. A.; ROCHE, H. M. *Nutrição & metabolismo*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 351 p.

SANTANIEMI, M.; UKKOLA, O.; KESÄNIEMI, Y. A. Tyrosine phosphatase 1B and leptin receptor and their interaction in type 2 diabetes. *J. Int. Med.*, v. 256, n. 1, p. 48-55, 2004.

SNEIDER, T. W.; TEAGUE, W. M.; ROGACHEVSKY, L. M. S-adenosylmethionine: DNA-cytosine 5-methyltransferase from a Novikoff rat hepatoma cell. *Nucleic Acids Res.*, v. 2, n. 10, p. 1685-1700, 1975.

STOVER, P. J. Influence of human genetic variation on nutritional requirements. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 83, n. 2, p. 436S-442S, 2006.

STOVER, P. J.; GARZA, C. Bringing individuality to public health recommendations. *J. Nutr.*, v. 132, n. 8, p. 2476S-2480S, 2002. Supplement.

UKKOLA, O.; SANTANIEMI, M. Protein tyrosin phosphatase 1B: a new target for the treatment of obesity and associated co-morbidities. *J. Int. Med.*, v. 251, n. 6, p. 467- 475, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *National Cancer Control Programmes – Policies and managerial guidelines*. [internet] 2ª ed. Geneva, 2002. <<http://www.who.int/cancer/publications/en/#guidelines>>. Acesso em: 10 set. 2009.

YOUNG, V. R. 2001 W. O. Atwater Memorial Lecture and the 2001 ASNS President's Lecture: Human Nutrient Requirements: The Challenge of Post-Genome Era. *J. Nutr.*, v. 132, n. 4, p. 621-629, 2002.

ZEISEL, S. H. Nutrigenomics and metabolomics will change clinical nutrition and public health practice: insights from studies on dietary requirements for choline. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 86, n. 3, p. 542-548, 2007.

Recebido para publicação em 10/03/09.

Aprovado em 11/12/09.