

Nutrimirômica – Genômica Nutricional e miRNA

Os efeitos da Nutrição na promoção da saúde são reflexo da relação entre a genômica e os nutrientes. O conhecimento na área da Genômica Nutricional vem sendo ampliado nos últimos anos, especialmente em razão do desenvolvimento das tecnologias ômicas.

Nesse contexto, o papel de RNAs que não traduzem proteínas fica cada vez mais evidente. Os microRNAs (miRNAs) são pequenas moléculas de RNA não-codificante de aproximadamente 22 nucleotídeos e são responsáveis por induzir o silenciamento pós-transcricional de genes, por meio da interação entre miRNAs e sequências localizadas na região 3' não traduzida (3' UTR) de RNA mensageiros (Chuang e Jones, 2007).

Além disso, os miRNAs também podem modular outros eventos epigenéticos dentro de uma célula, seja no estabelecimento de padrões de metilação ou na regulação da estrutura da cromatina, direcionando enzimas responsáveis pela metilação do DNA e por modificações em histonas (Friedman et al., 2009).

Os miRNA tem expressão tecido-específica e são capazes de controlar grande variedade de processos biológicos com papel importante na manutenção de padrões de expressão gênica global. Há estimativa de que cerca de 60% de todos os RNAs mensageiros estejam sob o controle de miRNAs (Griffiths-Jones, 2010).

Evidências sugerem que a alimentação pode influenciar o risco de desenvolvimento de doenças por meio da modulação da expressão de miRNAs (Palmer et al., 2014). Alterações na expressão de miRNA podem ser a base de muitas doenças humanas, incluindo obesidade, dislipidemias e câncer. Por exemplo, o miR-21 está envolvido no controle da diferenciação adipogênica de células mesenquimais por meio da modulação da via de sinalização do TGF-beta. Também está envolvido na regulação da proliferação de células precursoras de adipócitos, tanto na fase inicial da obesidade quanto em fases mais avançadas, induzindo a diferenciação adipogênica (Kim et al., 2012).

Esses resultados podem contribuir para o direcionamento de intervenções que possam regular a expressão do miR-21 no sentido de reduzir o risco de obesidade. Nesse contexto, o tratamento de ratas, desde a concepção até 12 dias de gestação, com dietas baseadas em diferentes fontes de lipídios (óleo de soja: 9%; óleo de oliva: 9%; óleo de peixe: 8% + 1% óleo de semente de girassol; óleo de linhaça: 8 + 1% óleo de semente de girassol; ou óleo de palma + 1% óleo de soja) influenciou a expressão de diversos miRNAs, tanto nas mães quanto na prole. Os destaques do trabalho foram os óleos de peixe e oliva, capazes de reduzir a expressão do miR-21 (Casas-Agustench et al., 2015).

Outro exemplo é o miR-122, um dos mais prevalentes no fígado. A inibição deste miRNA em camundongos promoveu a redução da expressão de genes envolvidos com a biossíntese de lipídios (*ACC2* – Acetil-CoA carboxilase 2 e *FASN* – Ácido graxo sintase) e, conseqüentemente, das concentrações plasmáticas de colesterol. Como o silenciamento do miR-122 houve também redução da esteatose hepática induzida por dieta hiperlipídica. Os autores sugerem que a inibição do miR-122 pode ser uma estratégia terapêutica para dislipidemias (Esau et al., 2006).

Um estudo que examinou o metabolismo hepático de camundongos geneticamente modificados para apolipoproteína E (*apoE^{-/-}*) demonstrou que após a suplementação nutricional de polifenóis, em doses que podem ser alcançadas por meio da alimentação humana, as funções celulares foram moduladas por alterações na expressão de miRNAs. Especificamente, a exposição independente a nove polifenóis distintos (quercetina, hesperidina, naringina, antocianinas, catequinas, proantocianidinas, ácido cafeico, ácido ferúlico e curcumina) modulou a expressão de um grupo de cinco miRNAs (miR-30c, miR-291B-5p, miR-296-5p, miR-373 e miR-467B), sugerindo um mecanismo de ação comum para os polifenóis (Milenkovic et al., 2012).

Com relação ao câncer, muitos estudos destacam a relação entre atividades quimiopreventivas de nutrientes e compostos bioativos de alimentos via modulação da expressão de miRNAs. Hu e colaboradores (2011) mostraram que após o tratamento de células humanas de câncer de cólon (HCT-116) com butirato, a expressão de vários miRNAs dos *clusters* miR-17~92, miR-18b~106a, e miR-106b~25 foi significativamente reduzida. Além disso, identificaram que o gene supressor de tumor *CDKN1A* (também conhecido como *P21*) é alvo direto do miR-106b. Estes dados indicam que os ácidos graxos de cadeia curta regulam a expressão gênica por meio da modulação da expressão de miRNAs envolvidos na homeostase intestinal e na transformação maligna. De maneira interessante, quando ácidos graxos da série ômega-3 (docosa-hexaenóico – DHA e eicosapentaenóico – EPA) foram combinados com fibra fermentável (pectina) e adicionados à ração de ratos submetidos a aplicação de carcinógenos, houve aumento da expressão de miR-19b, miR-26b, miR-27b, miR-200c, e miR-203 e redução da expressão proteica dos seus alvos preditos, alguns dos quais têm sido relacionados com a carcinogênese. Estes resultados sustentam a alegação de que DHA, EPA e butirato atuam de maneira sinérgica na proteção contra o desenvolvimento de neoplasias no cólon (Shah et al., 2011).

Coletivamente, estes estudos sugerem que os nutrientes e CBA exercem seus efeitos, em parte, por meio da modulação da expressão de miRNA específicos. Assim, as possibilidades de aplicação de tecnologias ômicas em estudos de Genômica Nutricional abrem precedentes para mais uma subdisciplina, a Nutrimirômica.

Maria Aderuza Horst

Professora Adjunta da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás
Comissão de Comunicação da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição

Referências:

- Chuang JC, Jones PA: Epigenetics and microRNAs. *Pediatr Res*, 61(5 Pt 2):24R-29R, 2007.
- Friedman JM, Liang G, Liu CC, Wolff EM, Tsai YC, Ye W, Zhou X, Jones PA: The putative tumor suppressor microRNA-101 modulates the cancer epigenome by repressing the polycomb group protein EZH2. *Cancer Res*, 69(6):2623-2629, 2009.
- Griffiths-Jones S: miRBase: microRNA sequences and annotation. *Curr Protoc Bioinformatics*, Chapter 12:Unit 12 19 11-10, 2010.
- Palmer JD, Soule BP, Simone BA1, Zaorsky NG2, Jin L, Simone NL. MicroRNA expression altered by diet: can food be medicinal? *Ageing Res Rev.*, 17:16-24, 2014.
- Kim YJ, Hwang SH, Cho HH, Shin KK, Bae YC, Jung JS. MicroRNA 21 regulates the proliferation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and high-fat diet-induced obesity alters microRNA 21 expression in white adipose tissues. *J Cell Physiol*, 227(1):183-93, 2012.
- Casas-Agustench P, Fernandes FS, Tavares do Carmo MG, Visioli F, Herrera E, Dávalos A. Consumption of Distinct Dietary Lipids during Early Pregnancy Differentially Modulates the Expression of microRNAs in Mothers and Offspring. *PLoS One*, 10(2):e0117858, 2015.
- Esau, C.; Davis, S.; Murray, S.F.; Yu, X.X.; Pandey, S.K.; Pear, M.; Watts, L.; Booten, S.L.; Graham, M.; McKay, R.; et al. MiR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell Metab*, 3, 87–98., 2006
- Milenkovic, D., Deval, C., Gouranton, E., Landrier, J. F., Scalbert, A., Morand, C., et al. Modulation of miRNA expression by dietary polyphenols in apoE deficient mice: a new mechanism of the action of polyphenols. *Plos One*; 7(1):e29837, 2012.
- Hu S, Dong TS, Dalal SR, Wu F, Bissonnette M, Kwon JH, Chang EB. The microbe-derived short chain fatty acid butyrate targets miRNA-dependent p21 gene expression in human colon cancer. *PLoS One*, 6(1):e16221, 2011.
- Shah MS, Schwartz SL, Zhao C, Davidson LA, Zhou B, Lupton JR, Ivanov I, Chapkin RS. Integrated microRNA and mRNA expression profiling in a rat colon carcinogenesis model: effect of a chemo-protective diet. *Physiol. Genomics*, 43:640–654, 2011.