UNICESUMAR - CENTRO UNIVERSITÁRIO DE MARINGÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Nutrigenética e Nutrigenômica no Tratamento e Prevenção de Doenças Crônicas Não Transmissíveis

Emanuell Cristian Castro
Leticia Paiva Gini

MARINGÁ – PR
2020

Emanuell Cristian Castro
Leticia Paiva Gini

NUTRIGENÉTICA E NUTRIGENÔMICA NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS

Artigo apresentado ao curso de graduação em Nutrição da UniCesumar – Centro Universitário de Maringá como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel(a) em Nutrição, sob a orientação da Prof. Ma. Alexandra Perdigão Maia de Souza.

MARINGÁ – PR

2020

FOLHA DE APROVAÇÃO

EMANUELL CRISTIAN CASTRO
LETICIA PAIVA GINI

NUTRIGENÉTICA E NUTRIGENÔMICA NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS

Artigo apresentado ao curso de graduação em Nutrição da UniCesumar – Centro Universitário de Maringá como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel(a) em Nutrição, sob a orientação da Prof. Ma. Alexandra Perdigão Maia de Souza.

Aprovado em: ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

_____

Nome do professor – (Titulação, nome e Instituição)

_____

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

_____

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

NUTRIGENÉTICA E NUTRIGENÔMICA NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS

Emanuell Cristian Castro

Leticia Paiva Gini

RESUMO

A Nutrigenética e a Nutrigenômica estudam as interações entre os nutrientes e os perfis genéticos, trazendo uma abordagem relevante para personalização dietética. O Objetivo deste artigo é apresentar informações sobre Nutrigenômica e Nutrigenética, o efeito da variação genética em resposta à dieta e como podem ser determinantes para desenvolver DCNT, assim como relacionar o impacto dos nutrientes na expressão gênica, prevenção e tratamento destas doenças. Foi realizado levantamento bibliográfico por meio de buscas em fontes como WHO, Google Acadêmico, Pubmed e Scielo. Estudos indicaram associações dos polimorfismos com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e câncer. Os polimorfismos encontrados foram os relacionados ao folato C677T, adiponectina G-11377 e þ45 TT, Apolipoproteína Apo E4, Apo E2 e Apo E3 / 3, *fat mass and obesity associated* FTO rs9939609 A e rs9930506 G, rs174547 do *Fatty acid desaturase* 1 (FADS1), rs7903146 do gene de fator de transcrição 7 like2 (TCF7L2) e BRCA1 relacionado a cânceres. Entender as interações gene-nutriente e as diferentes respostas metabólicas envolvidas nas DCNT, para que dessa forma seja possível orientar a alimentação individualizada conforme a herança genética. Estudos em Nutrigenética e Nutrigenômica são complexos e, ainda, pouco explorados, ressaltando assim, a necessidade de avançar com a ciência nutricional.

Palavras-chave:
Nutrigenômica, Epigenética, Polimorfismo Genético, Doenças Crônicas não Transmissíveis, Nutrientes, Compostos Bioativos.

NUTRIGENETICS AND NUTRIGENOMICS IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF CHRONIC NONCOMMUNICABLE DISEASES

ABSTRACT

Nutrigenetics and Nutrigenomics studies interactions between nutrients and genetic profiles, bringing a relevant approach to dietary customization. The objective of this article was to present information on Nutrigenomics and Nutrigenetics, the effect of genetic variation in response to diet and how they can be determinants for developing NCDs, as well as to relate the impact of nutrients on gene expression, prevention and treatment of these diseases. A bibliographic survey was carried out by searching sources such as WHO, Google Scholar, Pubmed and Scielo. Studies have indicated associations of polymorphisms with the development of cardiovascular diseases, obesity, type 2 diabetes mellitus (DM2) and cancer. The polymorphisms found were those related to folate C677T, adiponectin G-11377 and þ45 TT, Apolipoprotein Apo E4, Apo E2 and Apo E3 / 3, fat mass and obesity associated FTO rs9939609 A and rs9930506 G, rs174547 of Fatty acid desaturase 1 (FADS1), rs7903146 of the transcription factor 7 like2 gene (TCF7L2) and cancer-related BRCA1. Understand the gene-nutrient interactions and the different metabolic responses involved in NCDs, so that it is possible to guide individualized feeding according to genetic inheritance. Studies in Nutrigenetics and Nutrigenomics are complex and still little explored, highlighting the need to move forward with nutritional science.

Keywords:
Nutrigenomics, Epigenetic, Genetic Polymorphism, Noncommunicable Diseases, Nutrients, Phytochemicals.

1 INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são grandes preocupações de saúde global, pois ameaçam o desenvolvimento humano devido ao elevado número de mortes antes dos 70 anos, representando mais de 70% das mortes prematuras no mundo. De acordo com a *World Health Organization* (WHO) estima-se que, a cada ano, as DCNT matam cerca de 41 milhões de pessoas no mundo. Destas mortes, 15 milhões ocorrem com indivíduos da faixa de 30 a 69 anos e ainda, cerca de 85% das mortes prematuras ocorrem em países de baixa e média renda (WHO, 2018).

Além disso, estas doenças levam indivíduos à perda de qualidade de vida e à limitação nas atividades cotidianas, impactando economicamente as famílias, comunidades e sociedade em geral, agravando as iniquidades e aumentando a pobreza (SCHMIDT et al., 2011).

A maior porção de mortes por DCNT, cerca de 17,9 milhões de pessoas a cada ano, é atribuída às doenças cardiovasculares, em segundo lugar, cerca de 9 milhões dessas mortes, ocorrem devido ao câncer e a diabetes (1,6 milhão), aparece em quarto lugar, logo após as doenças respiratórias. Em termos de fatores de risco metabólico, as mortes são atribuídas, principalmente, à pressão arterial elevada, seguida por excesso de peso e aumento da glicemia.

Segundo Olguin (2018), a patogênese de muitas doenças crônicas como: obesidade, diabetes mellitus tipo 2, desordens cardiovasculares e câncer, está relacionada aos fatores ambientais e genéticos. O impacto do rápido crescimento das DCNT pode ser revertido, em grande parte, através de intervenções na promoção de saúde, reduzindo dessa forma, seus fatores de risco, gerando detecção precoce e tratamento oportuno ao indivíduo (MALTA e SILVA JÚNIOR, 2011).

As desordens cardiovasculares são enfermidades do sistema circulatório com etiologia multifatorial. Entretanto, há diferenças entre os grupos étnicos, provavelmente devido a uma combinação de genes e interações ambientais. Estudos apontam que mudanças no consumo de lipídios e colesterol, provocam variação lipídica no plasma e evidenciam o envolvimento de um componente genético. Portanto, a identificação desses fatores genéticos permitiu relacionar a

variabilidade dos genes com doenças cardiovasculares e diferentes respostas entre os indivíduos diante da dieta (FUJII; MEDEIROS e YAMADA, 2010).

Segundo Valente et al., (2014), a obesidade pode ser resultante de um balanço energético positivo crônico, determinado pela interação entre fatores genéticos e ambientais. Se fossem conhecidos os genes que propiciem o armazenamento excessivo de gordura, a prevenção poderia ser mais efetiva. Algumas pesquisas mostram uma possível ação do gene FTO (fat mass and obesity assicieted) associado à obesidade. Desde então, estudos foram conduzidos para investigar a relação deste gene com o acúmulo excessivo de gordura e sua interação com fatores comportamentais (LIMA; GLANER e TAYLOR, 2009).

Vários fatores contribuem para o desenvolvimento do diabetes mellitus: idade, gênero, peso corporal e fatores ambientais, como alimentação e atividade física. Diabetes Mellitus tipo 2 representa cerca de 90% dos casos de diabetes. Do ponto de vista genético, para se estimar o risco para esta doença é necessário conhecer o impacto da combinação de milhões de polimorfismos bem como as alterações epigenéticas distribuídos no genoma (DEUS e CONCEIÇÃO, 2012; VALENTE et al., 2014).

O câncer é uma doença de natureza multifatorial e complexa, pode ser definido como alterações genéticas que favorecem a perda do controle e funções celulares, permitindo assim, o descontrole das células. Os hábitos alimentares e o estilo de vida são as principais causas de mortes por neoplasias. Pesquisas a respeito dos efeitos dos componentes alimentares sobre o câncer têm mostrado que eles podem, potencialmente, fornecer proteção em várias fases durante o desenvolvimento da doença (ARDEKANI e JABBARI, 2009; DAVIS, 2007).

De acordo com Valente et al. (2014), investigações vêm sendo desenvolvidas na tentativa de esclarecer como o meio, destacando o que se come, pode dar início às doenças. Sabendo que o genoma pode ser modulado por nutrientes e compostos bioativos dos alimentos, podem-se identificar indivíduos que respondam com menor eficiência à ingestão de alimentos e às vias metabólicas específicas. Tal colocação aponta para um caminho com enormes possibilidades de tratamento e/ou prevenção de DCNT, compreendendo a ligação entre o alimento e os aspectos genéticos de cada indivíduo (CORONADO et al., 2011; DEUS e CONCEIÇÃO, 2012).

A Nutrigenética e a Nutrigenômica são campos de estudos interligados, mas que seguem vertentes diferentes. A Nutrigenômica propõe-se a determinar a

influência dos nutrientes no genoma humano, estudando o mecanismo no qual o estímulo dos nutrientes afeta vias e controle homeostático. Assim, o foco principal é a investigação de como os nutrientes modificam a expressão gênica nas células. (SCHUCH, 2010).

A Nutrigenética, por outro lado, tem como objetivo compreender como a composição genética de um indivíduo controla sua resposta à alimentação e se refere às interações entre os hábitos dietéticos e o perfil genético de cada indivíduo. Com isso, a Nutrigenética estuda o efeito da variação genética nas interações entre dietas e doenças (VALENTE et al., 2014). Respostas individuais à determinada modificação na dieta, podem ser indicadas a partir de diferentes resultados, associados a marcadores biológicos específicos, possivelmente polimorfismos genéticos. (VALENTE et al., 2014; ORDOVAS, 2004).

A personalização da dieta vem sendo discutida como abordagem relevante. A Nutrigenética caracteriza o perfil genético, fazendo com que cada indivíduo responda diferentemente ao alimento. Estudos em Nutrigenética e Nutrigenômica são complexos e, ainda, pouco explorados, o que torna desconhecidas as interações genéticas de muitos compostos presentes nos alimentos (FRANCO et al., 2019).

Objetivo desse trabalho foi estudar Nutrigenômica e Nutrigenética, assim como o efeito da variação genética em resposta à dieta e como essas variações de genes podem ser determinantes para o início das DCNTs. Além de relacionar o impacto dos nutrientes na expressão dos genes, prevenção e tratamento destas doenças.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando artigos científicos e literatura, com base em fontes seguras e educativas como WHO e sites científicos: Google Acadêmico, Pubmed e Scielo. Para a pesquisa foram consideradas as seguintes palavras-chave: Nutrigenética, Nutrigenômica, Gene, Dieta, Prevenção, Tratamento, Doenças crônicas não transmissíveis, câncer, obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares.

Os artigos selecionados, publicados nos últimos 10 anos, foram analisados e os resultados expostos e discutidos.

3 RESULTADOS

Para apresentar a influência dos nutrientes na saúde relacionados à prevenção e tratamento das DCNTs é necessário compreender a interação entre o genoma, as variantes genéticas decorrentes de polimorfismos e a alimentação. Duas importantes áreas de estudo que trazem essa compreensão são a Nutrigenética, que busca detectar quais variantes genéticas geram respostas metabólicas diferenciadas entre os indivíduos, mesmo que consumam a mesma dieta. E a Nutrigenômica, que estuda a modulação da expressão gênica por nutrientes e compostos bioativos dos alimentos. (SCHMIDT; SODER; BENETTI, 2019).

Pelo menos 1% da população tem essas variações genéticas que ocorrem devido aos polimorfismos que surgem de uma alteração na base de um nucleotídeo, sofrendo mutação para variantes que envolvem centenas de bases. Isso significa que tem efeito na diferenciação da sequência de bases do DNA. O mais comum é o polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs). Sendo assim, é proposto que o genoma humano contenha cerca de dez milhões de SNPs (CORONADO et al., 2011).

Os alimentos consumidos em uma refeição simples, podem ser exemplos da influência dos nutrientes e compostos bioativos da alimentação diária na saúde do indivíduo e possíveis alterações genéticas, que direta ou indiretamente os alimentos podem produzir. Como exemplo, analisa-se o azeite de oliva extravirgem, que ao ser inserido na dieta, centenas de componentes são gerados, como diferentes ácidos graxos, triacilglicerídeos, esteróis, ésteres de esterol e tocoferóis, que vão para diferentes regiões celulares durante o metabolismo (CORONADO et al., 2011).

Portanto, a expressão gênica pode ser modulada por macronutrientes, micronutrientes e por fitoquímicos presentes nos alimentos. (RAQIB; CRAVIOTO, 2009).

Quadro 1: Sinopse dos artigos incluídos na revisão integrativa segundo nome do autor, ano de publicação, população estudada e resultados.

Nome do autor, ano	População Estudada	Resultados
Nielsen; Sohemy, 2012.	Ensaio clínico randomizado com 149 participantes que completaram uma pesquisa de linha de base projetada para avaliar a consciência e as opiniões dos testes genéticos e Nutrigenômica usando escalas Likert de 4 e 5 pontos.	Recomendações dietéticas baseadas no DNA foram mais efetiva para maiores mudanças nos hábitos alimentares, quando comparada ao aconselhamento dietético de populações geral.
Park *et a*l., 2014	O estudo incluiu uma amostra de base populacional de 687 crianças com idades entre 7-11 anos na cidade de Gwacheon, província de Kyunggi, Coreia. Medidas antropométricas e bioquímicas e genótipo ADIPOQ (-11377 C / G, +45 T / G e +276 G / T) foram determinados. A ingestão dietética foi estimada com um diário alimentar autorrelatado de 3 dias.	Foram encontrados na dieta de baixa proporção MUFA:SFA diferenças nos níveis de colesterol total e LDL, em portadores do alelo ADIPOQ 11377G que apresentaram níveis maiores, quando comparados aos não portadores. Os níveis de colesterol total e LDL sofreram efeitos da interação ADIPOQ e MUFA:SFA na dieta.
Chmurzynska *et al.,* 2019	Foi realizado um estudo conduzido como um ensaio clínico randomizado, com um total de 269 pessoas.	O peso corporal ou a composição corporal do grupo objetivo, não foi afetado significativamente pelo polimorfismo rs1800795O IL6 por si só, não afetou a inflamação, mas foi observado que os portadores do alelo C apresentaram níveis mais elevados de Triglicérides-C e LDL-C. As dietas propostas podem levar a uma diminuição na concentração de TNFα.
Di Renzo *et al*., 2018	Estudo sobre uma amostra de 188 indivíduos italianos, analisando seus alelos FTO rs9939609, e a diferença na composição corporal entre a linha de base e uma intervenção nutricional de 4 semanas. A amostra foi dividida em dois grupos: o grupo controle de 49 sujeitos e o grupo med de 139 sujeitos.	Gordura corporal total e gordura ginóide apresentaram relação significativa com a MED. A gordura corporal total demostrou ter uma considerável relação com a interação dieta-gene. O FTO esteve associado à variação da água corporal total.
Ko. *et al*., 2013	Um projeto em andamento composto por pacientes com câncer de mama afetados e membros familiares de casos de câncer de mama com mutações BRCA. Para avaliar a associação entre diversidade alimentar e risco	A ingestão de soja por portadores foi associada a um menor risco de câncer de mama. Independente da mutação BRCA em portadores e não portadores, a ingestão de carne foi associada a um maior risco. Em portadores da mutação BRCA2 a associações

	de câncer de mama, foi estimado um RH comparando os sujeitos afetados com seus membros familiares não afetados. Para avaliar a interação entre a combinação da mutação BRCA e da diversidade da dieta, o OR (COR) foi usado somente em casos estimados, comparando-se portadores de mutação BRCA e noncarriers apenas em indivíduos afetados.	de ingestão de soja e carne foram maiores.
Ortega-Azorín *et al*., 2012	Caso-controle em 7.052 indivíduos de alto risco cardiovascular (3.430 casos de diabetes tipo 2 e 3.622 indivíduos não diabéticos) sem diferenças no IMC. A dieta foi avaliada por questionários validados. FTO-rs9939609 e MC4R-rs17782313 foram determinados. Uma pontuação genética agregada foi calculada para testar os efeitos aditivos. As interações gene-dieta foram analisadas.	Nenhum dos polimorfismos foi associado à diabetes tipo 2 em toda a população. Porém, quando relacionada à adesão a MEDDiet foram encontradas consistentes interações gene-dieta para o FT-rs9939609 e MC4R-rs17782313. A associação desses dois genes com a diabetes tipo 2 depende da dieta, que pode neutralizar ou aumentar o riscos de desenvolvimento.
Jacobs *et al*., 2019	A população do estudo incluiu 396 casos de BC e 396 controles de base populacional pareados por idade e residência, participando do estudo sul-africano do câncer de mama. A dieta foi avaliada usando um QFA quantificado e validado, a partir do qual doze grupos de alimentos ajustados pela energia foram formados e analisados.	O consumo de alimentos salgados apresentou um risco maior para o desenvolvimento de Câncer de mama em mulheres na pós-menopausa. A ingestão de frutas frescas mostrou uma associação inversa ao risco de CM, o mesmo foi apresentado em relação ao consumo de proteína animal (carne vermelha e órgão).
Hyndi *et al*., 2012	Uma coorte de 24.799 indivíduos não diabéticos do Malmö Diet and Cancer Study (MDCS), com dados dietéticos obtidos por um método de histórico de dieta modificada, foi acompanhada por 12 anos, com 1.649 registros de diabetes tipo 2.	O estudo sugere que a associação entre TCF7L2 rs 7903146 e a incidência de DM2 pode ser modificada pela ingestão de fibra alimentar, em portadores do Genótipo CC sem risco TCF7L2, o consumo elevado de fibras está associado a um efeito protetor contra DM2.

Fonte: Castro e Gini, 2020.

4 Discussão

4.1 Relação entre variantes genéticas, nutrientes e doenças cardiovasculares.

Atualmente, estudos de associação do genoma (GWASs) vêm investigando e revelando variantes genômicas (alelos) que predispõem a DCNT (PARK et al., 2014).

Um dos polimorfismos mais estudados que está associado ao folato, é o C677T e alguns genes envolvidos no metabolismo da vitamina B12, apresentam uma mudança nas bases da Citosina para a Timina, o que gera outra mudança, principalmente da Alanina para a Valina (A222V). Esse processo resulta na enzima MTHFR (metilenotetrahidrofolato redutase), sendo uma enzima mais termolábil, significa que pode ocorrer uma diminuição pela metade em sua atividade enzimática. (STOVER, 2004). O C677T atua nos glóbulos vermelhos e no plasma, provocando uma significativa diminuição nas concentrações de folato presentes nessas células em mulheres no geral. Entretanto, com maior redução dos níveis de folato em mulheres grávidas, razão pela qual é recomendado aumento de folato na dieta e até mesmo suplementação. Essa redução da atividade enzimática com consequente redução do folato, leva ao aumento do aminoácido homocisteína em uma das etapas metabólicas. A alta concentração de homocisteína tem efeito tóxico no endotélio das artérias, o que pode causar lesão aterosclerótica, defeitos do tubo neural e problemas cardiovasculares. É importante nesse processo, a atuação da vitamina B12, que fará a remetilação da homocisteína para a metionina (CORONADO et al., 2011).

Estudos mostram que alguns pacientes com doença vascular expressaram essa enzima MTHFR variante. Confirmando assim, que sujeitos homozigotos para o polimorfismo de alelo C677T, têm níveis mais baixos de MTHFR e de folato no plasma, níveis mais altos de homocisteína nesse plasma, redução da metilação global do DNA, proporção alta de não metilfolato em seus glóbulos vermelhos e, em alguns estudos, relaciona ao maior risco de doença vascular (SHANE, 2008).

Genótipos envolvendo a Adiponectina (ADIPOQ) têm sido estudados. Um polimorfismo encontrado é de alelo G-11377 variante genética da ADIPOQ. A Adiponectina exerce importante papel na regulação da ação da insulina e no metabolismo da glicose e dos lipídios. Vários fatores, incluindo polimorfismos

genéticos, afetam os níveis de Adiponectina, podendo influenciar as relações entre ela e doenças cardiometabólicas (PARK et al., 2014; ALSALEH et al., 2013).

É importante o diagnóstico e o controle precoce dos níveis de lipídeos na prevenção de doenças cardiovasculares e complicações, pois estudos indicam que está associado aos níveis elevados de lipídeos séricos na infância, o desenvolvimento de síndrome metabólica na adolescência e de aterosclerose na fase adulta. (BERENSON et al., 1998)

Para avaliar se influências no perfil lipídico aterogênico podem ser moduladas por fatores dietéticos, um estudo feito com 687 crianças coreanas, com idades entre 7 e 11 anos na cidade de Gwacheon, província de Kyunggi, Coreia do Sul, encontrou efeitos de interação entre as variantes genéticas da *ADIPOQ* e a proporção de ácidos graxos monoinsaturados para ácidos graxos saturados (MUFA: SFA) da dieta sobre os níveis de lipídios séricos. Verificou-se que crianças portadoras do alelo G −11377 tinham níveis significativamente maiores de colesterol total sérico e colesterol LDL em comparação com as crianças que não têm esse polimorfismo, mesmo com baixa proporção de MUFA: SFA na dieta. (PARK et al., 2014)

Outro estudo duplo-cego, controlado por placebo, mostrou que a suplementação com Ômega-3 aumentou os níveis de Adiponectina. Mas verificou-se que após a alta ingestão de óleo de peixe, esses níveis podem ter sido influenciados pela idade, pois pacientes mais velhos (> 58 anos) e portadores de variantes do gene da Adiponectina þ45 TT, têm um maior benefício deste efeito (ALSALEH et al., 2013).

Genótipos relacionados à Apolipoproteína, também foram investigados, associando o polimorfismo Apo E4 a níveis elevados de colesterol, enquanto Apo E2 protege contra hipercolesterolemia. A inclusão de farelo de aveia na dieta, devido a sua relação com o genótipo Apo E3 / 3, após quatro semanas de ingestão alimentar, pode induzir uma resposta hipocolesterolêmica. Porém, sujeitos com Apo E4 não apresentam alterações (SIMOPOULOS, 2002)

Sendo assim, esses resultados sugerem que as recomendações sobre a ingestão de nutrientes na dieta, devem ser avaliadas considerando as informações genéticas individuais, para atingir um resultado eficaz no tratamento e prevenção de doenças cardiovasculares (PARK et al., 2014).

Relação entre variantes genéticas, nutrientes e obesidade.

O controle da necessidade de ingestão alimentar na obesidade pode estar associado a polimorfismos. Os efeitos destes genes influenciam o consumo dietético total e a saciedade para diversos alimentos. (SCHMIDT; SODER; BENETTI, 2019). Alguns autores defendem que predisposição genética, envolvendo polimorfismos em interação com o ambiente, o apetite e o comportamento alimentar, contribuem com a propensão para o ganho de peso em crianças e adolescentes, determinando o fenótipo expresso (CECI et al., 2012).

Entre os genes envolvidos na obesidade, o gene associado à massa gorda e à obesidade (FTO) é um dos mais conhecidos. O SNP do *FTO* rs9939609 A, foi relacionado ao aumento do IMC, associado a maiores chances de sobrepeso ou obesidade em comparação com o peso normal (IMC <25 kg / m 2) (DI RENZO et al., 2018). Um estudo realizado em uma população italiana no Hospital-dia do Departamento de Ciências Clínicas da Universidade de Roma “Sapienza”, onde foram recrutados 950 indivíduos caucasianos dos quais 752 eram obesos (IMC ≥ 30 kg / m 2). Foi encontrada maior frequência dos SNPs do FTO rs9939609 A e rs9930506 G nos indivíduos obesos, do que no grupo magro mesmo após ajustes por idade e sexo, prevaleceu essa disparidade. (SANTINELLI et al., 2012).

Adultos com a herança genética *FTO* rs9939609 A pesavam aproximadamente 3 kg a mais e tinham um risco 1,67 vezes maior de obesidade do que aqueles que não herdavam o alelo de risco. Associação desse SNP foi encontrada a partir dos 7 anos de idade refletindo um aumento específico na massa gorda. (FRAYLING et al., 2007).

Foi descoberto em estudo, que o consumo alto e habitual de gordura saturada (≥ 15,5% da energia diária) e a baixa razão de ácidos graxos poli-insaturados: ácidos graxos saturados acentuam o risco de obesidade nos portadores do alelo A (*FTO* rs9939609 A), mas não nos homozigotos (TT) (LEE et al., 2010).

Em outro estudo realizado com portadores do polimorfismo rs174547, foi observado que a ingestão dietética de ácido linoleico modulou o IMC, a circunferência da cintura e os níveis de colesterol HDL. Sugerindo assim, que o ácido linoleico pode modular as variantes do gene FADS1 (DUMONT et al., 2018).

É fundamental considerar a hipótese da influência de variantes genéticas nos tecidos corporais durante os acompanhamentos e tratamentos nutricionais dos

pacientes, para decidir se deve ser levado em consideração o seu efeito no desenvolvimento de planos dietéticos (SCHMIDT; SODER; BENETTI, 2019).

Relação entre variantes genéticas, nutrientes e Diabetes Mellitus Tipo II.

Já foi apontado antes que componentes da dieta, assim como padrões dietéticos, são de grande importância para prevenção e tratamento de DM2 (RIMBAU et al., 2019). Um dos SNPs mais conhecidos relacionados ao risco de Diabetes tipo 2, é o rs7903146, que se encontra dentro do gene de fator de transcrição 7 like2 (TCF7L2), que também está relacionado a secreção de insulina e um defeito precoce dela. Um efeito contrário a isso tem sido atribuído a grãos integrais que estão inversamente associados ao risco de DM2, por levar a uma menor demanda de secreção de insulina pós-prandial. Estudos apontaram que o efeito protetor pode ser dependente da variação do gene, ou seja, o alelo de risco pode estar relacionado à diminuição dessa proteção que desapareceu em indivíduos portadores do alelo de risco T, e foi associado apenas a indivíduos que apresentavam genótipo CC sem risco (FISHER et al., 2009; HINDY et al., 2012).

Existe uma relação controversa entre os genes FTO e Melanocortin-4 Receptor (MC4R) e um risco aumentado para Diabetes tipo 2. Em um estudo realizado em 2012, os autores não encontraram nenhuma associação desses polimorfismos e DM2 na população estudada, porém quando analisado gene-dieta foi encontrada uma forte interação com a dieta mediterrânea. O FTO rs9939609 foi associado a um maior risco de Diabetes tipo 2, quando a adesão à dieta mediterrânea era baixa. Uma boa adesão foi associada a um efeito protetor, podendo concluir que a associação desses polimorfismos com DM2 foi dependente da dieta (AZORIN et al., 2012).

Diferente do estudo anterior, uma meta-análise de dados combinados de 96.551 asiáticos de 32 populações, apontou a variante FTO, relacionada a um risco aumentado de Diabetes tipo 2, essa relação não foi eliminada após o ajuste do IMC, pois sofreu apenas uma diminuição (LI et al., 2012). Oposto a esse resultado, outro estudo realizado, encontrou que a associação FTO e Diabetes tipo 2 foi anulada após ajuste do IMC (FRAYLING et al., 2007). A divergência dos estudos pode estar relacionada ao fato de serem populações diferentes.

Relação entre variantes genéticas, nutrientes e câncer.

Os dados publicados pelo INCA em 2020 apontam uma maior incidência de câncer de próstata para homens, câncer de mama em mulheres e de cólon e reto para ambos os sexos (INCA, 2020).

Estudos sugerem que a ativação ou silenciamento de gene anormal, assim como o ato de reverter essas ações, podem ser influenciadas (relacionadas) a componentes da dieta. Podendo atuar como agente de prevenção de doenças como o câncer, por realizarem ações em alvos epigenéticos de células cancerosas. Modificações epigenéticas que envolvem metilação do DNA, modificações covalentes de histonas ou por RNAi, são de grande relevância para estudos sobre o câncer, por estarem envolvidas em proliferação, diferenciação, sobrevivência celular e na progressão de tumores (KALA et al., 2012)

Trabalhando a interação gene-nutriente, um estudo realizado por Ko et al. (2013), avaliou a associação entre o gene BRCA1 e a ingestão de soja, chegou-se ao resultado que pessoas portadoras do gene BRCA e o consumo de soja foi associado a um menor risco de câncer de mama em comparação a membros familiares não afetados. A interação dos dois se mostra positiva para diminuir o risco de câncer de mama. Os mesmos resultados foram apresentados em uma meta-análise, onde a genisteína foi apontada como capaz de atuar sobre os genes, podendo ter ação nos danos ao DNA, assim como parada do ciclo celular. Na mesma meta-análise a interação ferro e câncer foi abordada, apresentando como resultado a absorção do ferro, também relacionada a efeito protetor (SELLAMI e BRAGAZZI, 2020).

Um estudo realizado por Jacobs et al., (2019) com mulheres negras da África do Sul, fez a associação entre o consumo de alimentos salgados e um risco maior de desenvolvimento de câncer de mama (CM). Quanto ao consumo de carne, mostrou uma associação inversa ao CM, assim como o consumo de frutas frescas. O estudo também apontou que mesmo não estando relacionado diretamente ao câncer de mama, outras pesquisas já relataram que o consumo da carne vermelha está associado a um risco maior de outros tipos de câncer como o colorretal, próstata e pulmão. Esses resultados de associação inversa, são divergentes ao trabalho de KO et al., (2013), que analisou a interação carne vermelha e gene BRCA, como resultado encontrou que independente da mutação BRCA em

portadores e não portadores, a ingestão de carne foi associada a um maior risco de desenvolvimento de câncer de mama. É valido pontuar que muitos fatores podem ter influenciado a divergência de resultados, como o fato de terem sido realizados em populações diferentes.

Uma revisão encontrou que o consumo de carnes vermelhas e carnes processadas, assim como a maneira como são preparadas, estão envolvidos no risco aumentado de desenvolvimento de câncer colorretal. Os mecanismos dessa associação ainda não são bem elucidados (ZANDONAI et al., 2012). Outra revisão apontou a relação do miRNA com componentes da dieta, a importância dessa classe de RNA, relaciona-se à capacidade de atuar de maneira positiva na supressão tumoral, ou negativa aumentando a expressão de oncogêneses. Assim sendo, componentes da dieta como Resveratrol, Curcumina, Quercetina, α-mangostina, ácidos graxos Ômega-3, Vitamina D e fibra alimentar, podem atuar nessa interação tanto na prevenção, quanto no tratamento de câncer colorretal (GAVRILAS et al., 2016).

5 CONCLUSÃO

As doenças crônicas não transmissíveis são consideradas problemas de saúde pública global e medidas envolvendo uma alimentação equilibrada, se encontram dentro das recomendações para prevenção dessas patologias. Muitos estudos apontaram a dieta Mediterrânea, com alto consumo de frutas, vegetais, azeite de oliva e moderado consumo de vinho, como considerada a mais adequada para diminuir o risco do desenvolvimento de DCNTs, diferente da ocidental que está associada a um maior risco.

Vários estudos usados no desenvolvimento desse trabalho apontaram que componentes da dieta como frutas, carne, grãos integrais, hortaliças, peixes, lipídeos, entre outros, tiveram ação positiva ou negativa quando relacionados a algum gene envolvido no processo da doença. Como no consumo de grãos integrais que em diferentes estudos foram associados a efeitos protetores de DM2. Por isso, os estudos do campo da Nutrigenética e Nutrigenômica são fundamentais para o melhor esclarecimento dessa relação gene-nutrientes.

Com esse trabalho é possível concluir que mesmo sendo de grande importância, os campos da Nutrigenética e Nutrigenômica ainda necessitam de mais estudos para um melhor entendimento de como a relação gene-nutriente funciona e onde o aconselhamento dietético pode intervir, para auxiliar tanto as pessoas com pré-disposição a essas doenças, quanto aquelas em fase de tratamento. Também se mostra necessário um número mais considerável de estudos em diferentes etnias, para ter um alcance maior de quais indivíduos podem se beneficiar.

REFERÊNCIAS

ALSALEH A, et al. **Adiponectin gene variant interacts with fish oil supplementation to influence serum adiponectin in older individuals.** J Nutr. 2013. Disponível em:<https://academic.oup.com/jn/article/143/7/1021/4574500> Acesso em: 7 set. 2020.

ARDEKANI, A. M.; JABBARI, S. **Nutrigenomics and cancer. Avicenna Journal of Medical Biotechnology**, Tehran, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3558114/> Acesso em: 27 mai. 2020.

BACKHED F. **Changes in intestinal microflora in obesity: cause or consequence? Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition,** Warsaw, 2009. Disponível em: <https://journals.lww.com/jpgn/Pages/ArticleViewer.aspx?year=2009&issue=04002&article=00007&type=Fulltext> Acesso em: 26 mai. 2020.

BARBOSA MM, MELO AL, DAMASCENO NR. **The benefits of ω-3 supplementation depend on adiponectin basal level and adiponectin increase after the supplementation: A randomized clinical trial.** Epub 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063515/> Acesso em: 13 out. 2020.

BERENSON GS, et al. **Associação entre múltiplos fatores de risco cardiovascular e aterosclerose em crianças e adultos jovens.** The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002962915349673> Acesso em: 7 set. 2020.

CHMURZYNSKA, A. et al. **The Effect of Habitual Fat Intake, IL6 Polymorphism, and Different Diet Strategies on Inflammation in Postmenopausal Women with Central Obesity. Nutrients.** 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu11071557> Acesso em: 24 out. 2020.

CORONADO M. H. et al. **Nutrigenética aplicada: Dieta personalizada e formação acadêmica para a prática profissional.** Rev. chil. nutr. , Santiago, v. 38, n. 4, pág. 492-500, dec. 2011. Disponível em: <https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071775182011000400013&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 11 out. 2020.

DEUS, K. J.; CONCEIÇÃO, R. S. da. **Diabetes mellitus tipo 2 – a relação genética – nutrientes.** Rev. Bras. Alimentação. Nutrição, São Paulo, 2012. Disponível em: <http://sban.cloudpainel.com.br/files/revistas_publicacoes/365.pdf> Acesso em: 27 mai. 2020.

DI RENZO L, et al. **Influence of FTO rs9939609 and Mediterranean Diet on body composition and weight loss: a randomized clinical trial.** J Transl Med. 2018. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30419927/ Acesso em: 7 set. 2020.

FISHER, E. et al. **Consumo de grãos inteiros e fator de transcrição 7-like 2 (TCF7L2) rs7903146: interação gene-dieta na modulação do risco de diabetes tipo 2.** The British Journal of Nutrition. 2009. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/wholegrain-consumption-and-transcription-factor7like-2-tcf7l2-rs7903146-genediet-interaction-in-modulating-type-2-diabetes-risk/AC2E0D37000593C62CD1F934191870B3> Acesso em: 24 out. 2020.

FRANCO, J.M.A. et al. **Estudos de Nutrigenética e Nutrigenômica e as relações com frutas e hortaliças.** Boletim Técnico-Científico, 2019. Disponível em: <periodicos.iffarroupilha.edu.br/index.php/boletim-tecnico-cientifico/article/view/230> Acesso em: 28 mai. 2020.

FRAYLING, T. M., **A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity.** Science (New York, N.Y.). 2007. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/316/5826/889> Acesso em: 24 out. 2020.

FUJJI, T. M. de M.; MEDEIROS, de R.; YAMADA, R. **Nutrigenômica e Nutrigenética: importantes conceitos para a ciência da nutrição**. Rev. Soc. Alimentação. Nutrição, São Paulo, 2010. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1519-8928/2010/v35n1/a011.pdf> Acesso em: 17 mai. 2020.

GAVRILAS, L. I. et al. **The Role of Bioactive Dietary Components in Modulating miRNA Expression in Colorectal Cancer.** Nutrients, 2016. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/8/10/590> Acesso em: 24 out. 2020.

HINDY, G. et al. **Role of TCF7L2 risk variant and dietary fibre intake on incident type 2 diabetes.** Diabetologia, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2634-x> Acesso em: 24 out. 2020.

JACOBS, I. et al. **Dietary intake and breast cancer risk in black South African women: the South African Breast Cancer study.** The British journal of nutrition,

2019. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/dietary-intake-and-breast-cancer-risk-in-black-south-african-women-the-south-african-breast-cancer-study/0011982C5CBFBB55424E4EB5B5DDA91A> Acesso em: 24 out. 2020.

INCA. **Números de câncer.** 2020 Disponível em: https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer Acesso em: 24 out. 2020

KALA, R. **MicroRNAs: uma ciência emergente na epigenética do câncer.** Journal of Clinical Bioinformatics, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/2043-9113-3-6> Acesso em: 24 out. 2020.

KO. K.P. et al. **Ingestão dietética e câncer de mama entre portadores e não portadores de mutações BRCA no Korean Hereditary Breast Cancer Study.** The American Journal of Clinical Nutrition. 2013. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajcn/article/98/6/1493/4577354> Acesso em: 24 out. 2020.

LI, H. et al. **Associação de variação genética em FTO com risco de obesidade e diabetes tipo 2 com dados de 96.551 asiáticos do leste e sul.** Diabetologia, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2370-7> Acesso em: 24 out. 2020.

LIMA, W.A.; GLANER, M.F.; TAYLOR, A.P. **Fenótipo da gordura, fatores associados e o polimorfismos rs 9939609 do gene FTO.** Revista. Bras. Cineantropom. Desempenho Hum, Brasília, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbcdh/v12n2/a12v12n2> Acesso em: 17 mai. 2020.

MALTA, D.C.; SILVA JÚNIOR, J. B. **O plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e a definição das metas globais para o enfrentamento dessas doenças até 2025: uma revisão.** Epidemiologia. Serv. Saúde, Brasília, 2013. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/vigilancia-em-saude/vigilancia-de-doencas-cronicas-nao-transmissiveis-dcnt/plano-de-acoes-estrategicas-para-o-enfrentamento-das-doencas-cronicas-nao-transmissiveis-dcnt> Acesso em: 10 mai. 2020.

NIELSEN, DE; EL-SOHEMY, A. **Um ensaio clínico randomizado de informação genética para nutrição personalizada.** Genes & Nutrition, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12263-012-0290-x> Acesso em: 24 out. 2020.

OLGUIN, L.B.P - **Uma abordagem da Nutrigenômica e Nutrigenética no aspecto nutricional na interação de doenças crônicas**, 2018 Disponível em: <http://www.nucleus.feituverava.com.br/index.php/nucleus/article/view/2927/0> Acesso em: 10 mai. 2020.

ORDOVAS, J. M. 2004. **Simposium on “New sights into variability in lipid requirement” The quest for cardiovascular health in the genomic era: nutrigenetics and plasma lipoproteins.** Proccedings of Nutrition Society, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15070444/> Acesso em: 10 mai. 2020.

ORTEGA-AZORÍN, C. et al. **Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low.** Cardiovascular diabetology. 2012. Disponível em: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2840-11-137> Acesso em: 24 out. 2020.

PARK JY, et al. **Interactions between ADIPOQ gene variants and dietary monounsaturated: saturated fatty acid ratio on serum lipid levels in Korean children.** Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014. Disponível em: <https://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753(13)00095-1/fulltext> Acesso em: 7 set. 2020.

RAQIB, R.; CRAVIOTO, A. **Nutrition, immunology, and genetics: future perspectives**. Nutr Rev, v. 67, n. 2, p. 227- 236, 2009. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1753-4887.2009.00244.x> Acesso em: 7 set. 2020.

SCHUCH, J. B. 2010. **Nutrigenética: A Interação Entre Hábitos Alimentares e o Perfil Genético Individual.** Revista Brasileira de Biociências. 2010. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/267391584Nutrigenetica_a_interacao_entre_habitos_alimentares_e_o_perfil_genetico_individual> Acesso em: 15 mai. 2020.

SENTINELLI F, et al. **Associação de polimorfismos FTO com idade precoce de obesidade em indivíduos obesos italianos**, Jornal of Diabetes Research, 2012. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2012/872176/> Acesso em: 7 set. 2020.

SHANE B. **Folate and vitamin B12 metabolism: Overview and interaction with riboflavin, vitamin B6, and polymorphisms.** Food and Nutrition Bulletin, vol. 29, no. 2 2008. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/15648265080292S103> Acesso em: 7 set. 2020.

SCHMIDT, L.; SODER, T. F.; BENETTI, F. **Nutrigenômica como ferramenta preventiva de doenças crônicas não transmissíveis.** Arq. Cienc. Saúde UNIPAR, Umuarama, 2019. Disponível em: <www.revistas.unipar.br> Acesso em: 7 set. 2020.

SCHMIDT, M. I. et al. **Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais.** The Lancet, London, 2011. Disponível em: <https://www.thelancet.com/pb/assets/raw/Lancet//pdfs/brazil/brazilpor4.pdf> Acesso em: 27 mai. 2020.

SELLAMI, M.;BRAGAZZI, N. L. **Nutrigenomics and Breast Cancer: State-of-Art, Future Perspectives and Insights for Prevention.** Nutrients. 2020. <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/2/512> Acesso em: 24 out. 2020.

SIMOPOULOS A. **Variação genética e resposta alimentar: Nutrigenética / Nutrigenômica. Asia Pacific J Clin Nutr 2002.** Disponível em:

<https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev.publhealth.031809.130844#_i6> Acesso em: 7 set. 2020.

SLADEK R, et al. **A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes.** Epub 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17293876/> Acesso em: 13 out. 2020.

STOVER P.J. **Nutritional genomics. Physiol Genomics 2004.** Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physiolgenomics.00204.2003> Acesso em: 7 set. 2020.

SURH, Y.J. **Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals.** Nature Reviews Cancer, London, v. 3, n. 10, p. 768-780, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14570043/> Acesso em: 27 mai. 2020.

TRESSERRA-RIMBAU, A. et al. **Associações entre polifenóis dietéticos e diabetes tipo 2 em uma análise transversal do estudo PREDIMED-Plus: papel do índice de massa corporal e sexo.** Antioxidants Basel, Suíça. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31717390/> Acesso em: 24 out. 2020.

VALENTE, M. A.S. et al. **Nutrigenômica/Nutrigenética na elucidação das doenças crônicas.** HU. Revista, Juiz de Fora, MG. 2014. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/09/1849/2479-13621-1-pb.pdf> Acesso em: 27 mai. 2020.

WARODOMWICHIT D. et al. **ADIPOQ polymorphisms, monounsaturated fatty acids, and obesity risk: the GOLDN study.** Obesity (Silver Spring). 2009 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2753535/> Acesso em: 7 set. 2020.

WHO. **Noncommunicable diseases.** 2018 Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> Acesso em: 10 mai. 2020.

WU, Y. et al. **Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention.** International journal of medical sciences, 2014. Disponível em: <https://www.medsci.org/v11p1185.htm> Acesso em: 24 out. 2020.