

Maria Anete Santana Valente*
Maria Cristina de Albuquerque Barbosa*
Cibele Velloso Rodrigues**
Patrícia Aparecida Fontes Vieira*
Meire de Oliveira Barbosa***

RESUMO

A Nutrição contemporânea está centrada em pesquisas visando a promoção da saúde e a prevenção de doenças. A nutrigenômica e a nutrigenética tornam possível o estudo das interações entre dieta, nutrientes e genes. Esse artigo teve como objetivo identificar as interações entre os fatores genéticos e os fatores ambientais na etiologia das doenças crônicas como obesidade, doença celíaca, diabetes mellitus tipo 2, distúrbios cardiovasculares e câncer. Para utilização da nutrigenômica/nutrigenética como ferramenta para terapia nutricional são essenciais mais pesquisas básicas, estudos epidemiológicos e estudos de intervenção para entender como os nutrientes modulam *in vivo* os mecanismos das doenças crônicas.

Palavras-chave: Nutrigenômica. Doenças crônicas. Genes. Nutrientes.

ABREVIATURAS

Fator de complemento 3 (C3); proteína C reativa (CRP); ciclooxigenases (COX); ciclooxigenase 2 (COX2); fosfolipase A2 tecidual (cPLA2); ácido desoxirribonucléico (DNA); diabetes mellitus tipo 2 (DMT2); enzima conversora de angiotensina (ECA); proteína associada a obesidade e ao tecido adiposo (FTO); glutatiónperoxidase (GPx); glutatión reduzida (GSH); glutatión oxidada (GSSG); lipoproteína de alta densidade (HDL); interleucina-6 (IL-6); interleucina-8 (IL-8); interleucina-15 (IL-15); interleucina-18 (IL-18); interferon gama (IFN- γ); óxido nítrico sintase induzida (iNOS); fator regulatório de interferon 1 (IRF-1); lipoxigenases (LOX); receptor 4 de melanocortina (MC4R); fator nuclear kappa de células B (NF- κ B); lipoproteína de baixa densidade oxidada (oxLDL); proteína relacionada com a diferenciação de adipócitos (PADR); inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1); receptor ativado gama para proliferador de peroxissoma (PPAR- γ); espécies reativas de oxigênio (ROS); espécies reativas de nitrogênio (RNS); transdutor de sinal e ativador de transcrição alfa (STAT-1 α); fator de necrose tumoral alfa (TNF- α); transglutaminase tecidual (tTG); molécula de adesão celular vascular (VCAM);

ácido eicosapentaenoico (EPA); elemento de resposta de carboidratos (ChREBP); ácido graxo translocase (FAT/CD36).

1 INTRODUÇÃO

Os conceitos nutrigenômica e nutrigenética estão intimamente associados, entretanto, eles seguem uma abordagem diferente para a compreensão da relação entre genes e dieta. Nutrigenômica pretende determinar a influência dos nutrientes no genoma. Descreve o uso de ferramentas de genômica funcional para sondar um sistema biológico seguindo um estímulo nutricional que irá permitir uma maior compreensão de como os nutrientes afetam vias e controle homeostático. Nutrigenética, por outro lado, tem como objetivo compreender como a composição genética de um indivíduo coordena sua resposta à alimentação. A nutrigenética estuda o efeito da variação genética na interação entre dietas e doenças, incorporando a ciência da identificação e caracterização de variantes de genes associados a respostas diferenciais aos nutrientes (ORDOVAS; MOOSER, 2004).

* Departamento de Nutrição/ Universidade Federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares.

** Departamento Básico –Área Saúde/ Universidade Federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares.

*** Departamento de Nutrição/ Universidade Federal de Viçosa – campus Rio Paranaíba.

As doenças crônicas não transmissíveis como câncer, obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares e doença celíaca são doenças multifatoriais, ou seja, sua etiologia está associada aos fatores ambientais e genéticos, sendo estes últimos em grande número (MUTCH; WAHLI; WILLIAMSON, 2005).

O objetivo deste artigo foi realizar uma revisão das investigações de nutrigenética e nutrigenômica associadas às doenças multifatoriais como obesidade, doença celíaca, diabetes mellitus tipo 2, desordens cardiovasculares e câncer.

2 METODOLOGIA

Esta revisão de literatura foi realizada por meio do levantamento de dados em artigos científicos encontrados nas bases de dados Periódicos Capes, Science Direct, Scielo e Pubmed utilizando as palavras chaves nutrigenômica, doenças crônicas, genes e nutrientes. Foram consultados artigos sobre o tema e selecionados aqueles que apresentaram relevância sobre a interação genes-nutrientes e que forneceram maior compreensão dos temas propostos para esse trabalho.

3 REVISÃO DE LITERATURA E DISCUSSÃO

Nutrientes e compostos bioativos dos alimentos modulam o funcionamento do genoma e, da mesma forma, características do genoma influenciam a resposta à alimentação, necessidade de nutrientes e risco para doenças crônicas não transmissíveis. Maior compreensão dessa interação entre genoma e alimentação contribuirá para a promoção da saúde. Através de dietas personalizadas busca-se a promoção da saúde e a redução do risco de doenças crônicas não transmissíveis.

3.1 Obesidade

A obesidade é uma doença de etiologia multifatorial resultante de um balanço energético positivo crônico determinado pela interação entre fatores genéticos e ambientais (BACKHED, 2009).

Em relação aos nutrientes regular a expressão gênica, os ácidos graxos podem exercer um efeito de regulação através do NF- κ B. OEPA modula diferencialmente a adipogênese e reduz o tamanho da gota de gordura nos adipócitos, devido à diminuição da expressão de PPAR γ e um aumento da expressão do gene da enzima lipase, o que acelera mobilização de triglicerídeos de adipócitos (MANICKAM; SINCLAIR; CAMERON-SMITH, 2010). Os carboidratos modulam genes através do ChREBP e estes são direcionados pelo fígado para via glicolítica, ou ainda, os carboidratos modulam

a expressão de enzimas envolvidas na lipogênese (SANHUEZA; VALENZUELA, 2012). A proteína dietética não exerce controle direto sobre os genes, mas os aminoácidos livres podem regular a expressão do gene. A baixa ingestão de aminoácidos essenciais provoca uma diminuição na síntese de noradrenalina e cAMP, alterando a síntese de proteínas (ZHANG et al., 2002).

A deposição de gordura é acompanhada pelo aumento de biomarcadores para a inflamação e estresse oxidativo, que por sua vez podem afetar a função do tecido adiposo (MUSSAB; HAINES, 2007). Biomarcadores associados à obesidade podem ser úteis para a identificação precoce de indivíduos suscetíveis a essa doença, bem como prever o risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes (MUSAAD; HAYNES, 2007). Estes biomarcadores interagem com fatores de risco que podem se desenvolver mais tarde, levando a manifestações de doenças cardiovasculares. Assim, os biomarcadores envolvidos na obesidade e que podem atuar como fator de risco para doenças cardiovasculares são ECA, PADR, CRP, C3, GPx, HDL, IL-6, IL-18, LDL, oxLDL, PAI-1, PPAR- γ ; O TNF- α , VCAM (MUSSAB; HAINES, 2007).

Com relação à obesidade, o controle da necessidade de ingestão alimentar é profundamente afetado por polimorfismos em genes codificadores de receptores ou de peptídeos sinalizadores periféricos (como por exemplo a insulina, a leptina e a adiponectina), e com a homeostasia energética (como o gene PLIN e os genes UCP's) e consequentemente, o consumo dietético total e a saciedade para diversos alimentos podem ser influenciados pelos efeitos destes genes (FERGUSON, 2006).

Estudos com portadores do alelo E*4 do gene APOE são mais responsivos às modificações do conteúdo de gordura na dieta, enquanto aparentemente, modificações do conteúdo de carboidratos seriam mais eficientes em portadores do alelo E*2. Outro gene é PPAR γ para o qual portadores do alelo 12A possuem uma resposta melhor à dieta, tanto em relação à produção de insulina, quanto à manutenção do peso após uma dieta hipocalórica (SCHUCH et al., 2010).

3.2 Desordens cardiovasculares

As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, sendo realizada intensa busca para a compreensão dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento e na evolução dessas desordens. Na última década pesquisas vêm destacando o papel essencial das interações entre genes e nutriente nestes processos, apontando para

nutrientes e compostos bioativos naturais como promissores agentes na prevenção ou mitigação dessas doenças (HUANG, FROLICH, IGNASZEWSKI, 2005). Além disso, as alterações no metabolismo lipídico recentemente ganhou grande interesse, uma vez que está diretamente associado às desordens cardiovasculares permitindo identificar e relacionar a expressão de genes específicos com essas doenças.

Estudos epidemiológicos e prospectivos apontam os nutrientes e compostos bioativos como importantes fatores modificáveis determinantes de doenças crônicas, como as doenças cardiovasculares. Dentre estes nutrientes e compostos bioativos moduladores do metabolismo lipídico destacam-se os ácidos graxos essenciais e os polifenóis (DAIMEL, VARGAS, MOLINA, 2012; HUANG, FROLICH, IGNASZEWSKI, 2005).

Inúmeros trabalhos de pesquisa a respeito da interação entre ácidos graxos e genes avaliam a família de PPAR (PPAR α , PPAR β e PPAR γ), os quais são ativados por ácidos graxos de cadeia longa, com destaque para PPAR α . PPAR α regula genes envolvidos no metabolismo de lipídeos e glicose, bem como no desencadeamento da aterosclerose, e são responsivos a ácidos graxos de cadeia longa poliinsaturados, de modo especial aos ácidos graxos essenciais. De acordo com Taiet al. (2005) ingestões elevadas de ácidos graxos essenciais associa-se com a redução dos níveis de triglicerídeos da lipoproteína LDL em portadores de polimorfismo único (SNP) do alelo 162 do PPAR (em que há uma substituição da alanina por leucina na proteína expressa PPAR), mostrando interação entre ácidos graxos essenciais e prevenção de doenças cardiovasculares por modulação do PPAR α .

Dados da literatura têm mostrando a ação do ácido graxo linolênico (ω 3) na redução de triglicerídeos, modulando a expressão gênica e proteica de FAT/CD36. FAT/CD36 codifica uma subclasse de receptores para LDL. Esse receptor tem sido associado ao desenvolvimento da aterosclerose e da resistência à insulina. Ácidos graxos ω 3 demonstraram modular a expressão de FAT/CD36 que resultou na redução da concentração de triglicerídeos e consequente doença aterogênica (MA et al., 2004).

A sobrecarga de colesterol no organismo humano pode prejudicar a homeostase do retículo endoplasmático (RE) (ZHANG E KAUFMAN, 2006). Elevados níveis de ácidos graxos livres também estão associados à disfunção e apoptose em células de tecidos não-adiposos, um mecanismo conhecido como lipotoxicidade. Efeitos deletérios sobre a viabilidade celular devido a estresse do RE em função de elevados níveis de ácidos graxos livres, particularmente os ácidos graxos saturados, tais como

ácido palmítico, têm sido relatados em células de vários tecidos, incluindo células cardíacas (OKERE et al., 2006; MILLER et al., 2005), e hepatócitos (WEL, PAGLIASSOTTI, 2007). Investigações recentes têm-se centrado no estresse do RE como um potencial mediador de apoptose induzida por elevados níveis de ácidos graxos. Células hepáticas tratadas com ácidos graxos saturados mostraram níveis reduzidos da expressão da proteína BiP, enquanto em células tratadas com ácido graxo insaturado não apresentaram alteração na expressão de BiP. A superexpressão da proteína Bidingprotein (BiP) atenua estresse do RE induzido por ácidos graxos livres e leva a uma redução significativa na apoptose mediada por ácidos graxos, indicando uma correlação direta entre estresse do RE e lipotoxicidade em células. Sendo também necessário ressaltar a importância do equilíbrio da alimentação no controle das doenças cardiovasculares.

O estresse oxidativo pode ocasionar oxidação dos lipídeos favorecendo a um aumento de doenças cardiovasculares. Os componentes bioativos podem prevenir a oxidação lipídica. Além do seu poder antioxidativo foi recentemente demonstrado que o consumo de polifenóis modula a expressão de genes relacionados ao metabolismo lipídico e alterações metabólicas, sugerindo um envolvimento essencial na prevenção do desenvolvimento de desordens cardiovasculares (AZORIN-ORTUNO et al, 2011).

Pesquisas envolvendo a interação entre genes e doenças cardiovasculares são cada vez mais frequentes. Estas pesquisas significam um potencial para a redução do risco de desordem cardiovascular em nível do genótipo individual. Entretanto é essencial mais pesquisas para entender as limitações e superar os desafios da complexidade das interações entre nutrientes e genes.

3.3 Diabetes

Um importante objetivo da nutrigenômica é o de estabelecer nutrição personalizada com base no genótipo individual visando promoção da saúde e redução do risco de doenças relacionadas à síndrome metabólica (SM). Nesse o contexto, considerando o DMT2 como uma das patologias relacionadas à SM torna-se imprescindível o entendimento da mesma no campo da nutrigenômica. Segundo dados epidemiológicos, a DMT2 já é considerada uma epidemia mundial e estima-se que a sua prevalência aumente de 2,8% para mais de 4,4% até 2030 (WILD et al., 2004).

Para o melhor entendimento das diferentes situações em que o indivíduo está exposto, se faz necessário o conhecimento dos vários fatores moleculares (polimorfismo genético, alterações epigenéticas)

e como estes podem influenciar a resposta do organismo ao ambiente (relações entre as vias metabólicas e como essas alterações são refletidas no dia a dia do indivíduo). Além disso, também deverão ser previstas interações dessas variações genéticas com a alimentação. Do ponto de vista genético, para se estimar o risco para essas diferentes doenças é necessário conhecer o impacto da combinação de milhões de polimorfismos bem como as alterações epigenéticas distribuídos no genoma (FUJI et al., 2010). Vários polimorfismos e alterações epigenéticas já foram descritos na literatura, incluindo o DMT2. Entretanto se fazem necessários novos estudos que relacionem a interação gene versus nutriente.

Os polimorfismos genéticos associados ao diabetes DMT2, incluem genes que participam dos metabolismos bioquímicos, regulatórios e sinais de transdução do DNA, sendo capazes de produzir fenótipos associados com essa doença. A via que liga a obesidade e resistência à insulina com a síndrome metabólica e DMT2 representa um fenótipo progressivo (ROCHE, et al., 2005). Tecido adiposo excedente gera estresse metabólico excessivo (ácidos graxos não esterificados) e adipocitocinas pró-inflamatórias (TNF- α , leptina, IL-6, o angiotensinogênio, PAI-1) impedem a capacidade de resposta sistêmica de insulina, resultando na ação da insulina prejudicada, hiperinsulinemia compensatória e intolerância à glicose (ROCHE, et al., 2005). Estudos mostram que o TNF- α , associado ao risco de obesidade, promove a alteração da sinalização da insulina e redução da absorção de glicose, mediando a resistência à insulina com manifestações da síndrome metabólica (SM) (SHOELSON et al., 2006; CAVE et al., 2008). Curti e outros (2012) mostraram que a presença do polimorfismo de TNF- α -308 G/A foi associado a uma resposta mais favorável ao metabolismo da glicose após intervenção no estilo de vida (consultas médicas periódicas, dieta saudável, atividade física e redução estresse psicossocial) apesar de mudar de maneira não significativa a adiposidade. Neste caso, a presença de polimorfismo produz uma resposta positiva ao indivíduo.

A literatura descreve que certas variantes do gene da proteína associada à obesidade e ao tecido adiposo (FTO) parecem estar correlacionadas com a obesidade em seres humanos (TONJES, et al., 2010). Grau e outros (2009) em um estudo avaliando a variante FTO rs9939609 e dieta de baixo valor energético variando o conteúdo de carboidratos e lipídeos mostraram que embora não tenham encontrado nenhum efeito da variante de FTO rs9939609 na perda de peso, nem nas diferentes combinações da dieta, os indivíduos com a variante FTO rs9939609 portadores do alelo A

e dieta LF parecem ter um menor risco de abandono da intervenção.

Além do gene FTO, o gene que codifica o MC4R também é relacionado à obesidade (LOOS et al., 2008). Ambos os genes têm sido considerados altamente expressos no hipotálamo de ratos (CECIL et al., 2012) sugerindo uma ação na regulação de energia e apetite (CECIL et al., 2012). Recentemente, vários trabalhos vêm mostrando que alteração de metilação do DNA, tem sido considerado um mecanismo epigenético relevante no DMT2, estando os genes FTO e MC4R susceptíveis a essa regulação (WIDIKER et al., 2010; VOLKMAR, et al., 2012). No que se refere à alimentação e DM2, vários trabalhos na literatura vêm destacando a importância da dieta mediterrânea como um importante fator de redução na incidência de DMT 2 (SALAS-SALVADÓ et al., 2011). Considerando a ausência de estudos publicados que correlacionasse os genes FTO rs9939609 e MC4R rs17782313 e suas interações com dieta no DMT2; ORTEGA-AZORÍN e outros (2012), mostraram de maneira significativa que existência dessa interação gene (FTO rs9939609 e MC4R rs17782313)-dieta (MedDiet). Estes autores verificaram que quando a adesão a esta dieta foi baixa, os alelos de risco a obesidade estavam associados com DMT2 independentemente do índice de massa corporal (IMC). Observaram ainda uma interação estatisticamente significativa com a ingestão de ácido fólico como um possível mecanismo protetor contra o DMT2, mas os autores ressaltam que esse dado deve ser analisado com cautela, pois a ingestão de ácido fólico pode simplesmente refletir um padrão de dieta saudável e não uma associação causal com esse micronutriente já que no estudo não foi realizada análise de metilação para testar esta hipótese. ORTEGA-AZORÍN e outros (2012), ressaltam ainda que os dados relacionados ao ácido fólico, pode ajudar a explicar, em parte, esta interação via alterações epigenéticas, como os potenciais mecanismos, uma vez que estudos realizados por Sudchada e outros (2012), relata que a suplementação com ácido fólico tem mostrado uma redução da resistência à insulina.

3.4 Câncer

Câncer é uma doença de natureza multifatorial e complexa. Pesquisas sobre os efeitos dos componentes alimentares e seus efeitos sobre o câncer tem mostrado que estes podem potencialmente fornecer proteção em várias fases durante o desenvolvimento do câncer (ARDEKANI; JABBARI, 2009; DAVIS, 2007). Alguns nutrientes como cálcio, zinco, selênio, ácido fólico, ácidos graxos essenciais, vitaminas (C, D e E) e compostos bioativos (carotenóides, flavonóides, indóis, compostos de enxofre), podem influenciar

o metabolismo cancerígeno, a sinalização celular, o controle do ciclo celular, a apoptose, o equilíbrio hormonal e a angiogênese (SURH, 2003).

Os efeitos da nutrição sobre a metilação do DNA e do papel dos eventos epigenéticos na prevenção do câncer foram destacados na revisão de Manson (2005). Estudos de prevenção do câncer têm mostrado que todas as principais vias de sinalização desreguladas em diferentes tipos de câncer são afetadas por nutrientes. As vias estudadas incluem: metabolismo carcinogênico, reparo de DNA, proliferação celular/apoptose, diferenciação, inflamação, desequilíbrio da razão oxidante/antioxidante e angiogênese (DAVIS; MILNER, 2006).

Até o momento, mais de 1000 diferentes tipos de fitoquímicos foram identificados com atividades de prevenção de câncer (SURH, 2003). Com base em estudos epidemiológicos, as dietas ricas em frutas e vegetais podem oferecer proteção contra o desenvolvimento de câncer (BÜCHNER et al., 2010; STEEVEN et al., 2011). Componentes bioativos presentes nestes alimentos podem prevenir a carcinogênese por vários mecanismos, tais como bloqueio de ativação metabólica e do aumento de desintoxicação. Estudos *in vitro* e modelos pré-clínicos têm demonstrado que muitos constituintes de alimentos de origem vegetal como os flavonóides, quercetina, rutina e genisteína, fenóis, curcumina, epigallocatequina-3-galato e resveratrol, isotiocianatos, compostos de alil enxofre, indóis e selênio, podem modular enzimas de desintoxicação (KEUM; JEONG; KONG, 2004).

Algumas formas de selênio exercem efeitos epigenéticos através de modificações das histonas. A atividade de acetilases de histonas foi reduzida e a acetilação de histona aumentada por selenito de sódio (XIANG et al., 2008) e outras formas deste elemento (LEE et al., 2009; NIAN et al., 2009).

As ROS, tais como o superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxilas atacam as bases nitrogenadas do DNA resultando em potencial erro de transcrição de sequência de DNA. Nas células, existem muitas vias de reparo de DNA que evitam a permanência de danos ao DNA e ajudam a manter a estabilidade do genoma o que por sua vez leva a prevenção do câncer (COOKE et al., 2005).

A deficiência de componentes dietéticos interrompem as vias de reparo de DNA e muitos componentes alimentares (flavonóides, vitaminas E, C e isotiocianatos) que eliminam as ROS, estimulam a reparação de dano oxidativo ao DNA (FRISCO; CHOI, 2005). A suplementação dietética com cenouras cozidas mostrou aumentar a reparação de 8-oxodG (um indicador de lesões oxidativas do

DNA) em leucócitos (ASTLEY et al., 2004). Tais observações podem indicar que os alimentos, em vez dos componentes bioativos isolados, são importantes em mediar os efeitos no organismo. No entanto, pode também indicar que interações entre antioxidantes e outros componentes na matriz dos alimentos são importantes na mediação dos efeitos (MOLLER; LOFT, 2004). Mais recentemente, foi proposto que o efeito positivo do consumo de frutas sobre a saúde é parcialmente mediado pela supressão de danos ao DNA e um aumento simultâneo da capacidade de reparo do DNA (SLYSKOVA et al., 2014).

Alguns dos componentes alimentares que regulam a proliferação celular incluem compostos fenólicos, tais como genisteína e epigallocatequina-3-galato que provocam a interrupção do ciclo celular (AGARWAL, 2000). Isotiocianatos também podem regular a expressão de p21, um protooncogene, e inibir a proliferação celular na barreira G2-M do ciclo celular (POLI et al., 2004). Muitos compostos alimentares como o selênio, epigallocatequina 3-galato, feniletil isotiocianato, ácido retinóico, o sulforafano, a curcumina, apigenina, quercetina e resveratrol têm seu efeito preventivo do câncer através da inibição da apoptose (MARTIN, 2006; HU; KONG, 2004).

Conclui-se, portanto, que componentes alimentares bioativos podem afetar eventos celulares e moleculares que são importantes na prevenção do câncer. Em um futuro próximo os estudos de componentes dietéticos, utilizando sistemas modelo de tecido / célula podem ajudar a ter uma melhor compreensão das inter-relações entre nutrigenética, epigenômica nutricional, transcriptômica nutricional, proteômica e metabolômica. Como o avanço no campo da nutrição molecular e a melhor compreensão das funções do genoma humano, haverá uma maior compreensão de como os alimentos e seus componentes influenciam o câncer.

3.5 Doença Celíaca

Doença celíaca é uma doença inflamatória do intestino delgado, autoimune, desencadeada pela presença de glúten na dieta de indivíduos com predisposição genética (STOJILJKOVICZ et al., 2012; VIEIRA et al., 2013). O processo inflamatório observado na doença é a resposta imune natural e adaptativa do organismo quando em contato com o antígeno, o glúten (FERRETTI et al., 2012).

A intolerância ao glúten se deve a fração prolamina das proteínas dos cereais como gliadina do trigo, hordéina da cevada, secalina do centeio e avenina da aveia (WIESER, KOEHLER, 2008). Os indivíduos intolerantes ao glúten desenvolvem processo inflamatório na mucosa intestinal com linfocitose intraepitelial, hipertrofia das criptas e atrofia das

vilosidades, resultando na má absorção de micro e macronutrientes (STOJILJKOVICZ et al., 2012, SIMULA et al., 2011).

O papel da gliadina e seus peptídeos na patogênese da doença celíaca está longe de ser completamente entendida, porém os avanços da proteômica tem contribuído para a identificação dos peptídeos que exercem atividades tóxica e imunomodulatória (MAMONE et al., 2011). Pesquisas recentes têm demonstrado que alguns peptídeos de gliadina afetam a integridade da mucosa intestinal através da modulação da expressão gênica e do estresse oxidativo (STOJILJKOVIC et al., 2012, LUCIANI et al., 2010, STOJILJKOVIC et al., 2009).

Avanços nos campos da nutrigenômica e nutrigenética têm auxiliado na elucidação das interações entre nutrientes e genes. Pesquisas com ácidos graxos da série ω -3, polifenóis e carotenóides vêm demonstrando efeitos modulatórios do estresse oxidativo, da expressão gênica e da produção dos mediadores inflamatórios. Portanto, a utilização destes componentes pode preservar a integridade da mucosa intestinal e ter efeito protetor contra os peptídeos tóxicos da gliadina, podendo, assim, ser utilizados na terapia nutricional da doença celíaca (FERRETTI et al., 2012).

A toxicidade do glúten, observada na doença celíaca, se deve a dois grupos de peptídeos derivados da fração α -gliadina, grupos de peptídeos contendo serina e grupos contendo tirosina. O primeiro apresenta efeito citotóxico e o segundo desencadeia reação imunológica em indivíduos celíacos. Os peptídeos de α -gliadina, amplamente investigados, são P31-43, P31-49, P44-55, P57-68, P57-89 e P63-76 (FERRETTI et al., 2012).

Interações entre os peptídeos tóxicos de gliadina e células da lâmina própria da mucosa como células epiteliais, macrófagos e células dendríticas, induzem resposta imune por expressão de mediadores como IL-15 com aumento expressivo dos linfócitos intraepiteliais. É importante salientar que estes eventos contribuem para o dano da mucosa (FERRETTI et al., 2012).

Os peptídeos que exercem efeito citotóxico são P31-43, P31-49 e P44-55. O peptídeo P31-43 possui habilidade de penetrar nas células por processo de endocitose (HEYMAN, MENARD, 2009). De acordo com Zimmer et al (2010), o acúmulo de peptídeo P31-43 nos lisossomos leva a ativação de mecanismos de sinalização celular e ao aumento dos níveis de ROS e de RNS. Estas espécies reativas, geradas pelos peptídeos de gliadina nos enterócitos, ativam o NF- κ B, conhecido como fator de transcrição. A ativação do NF- κ B leva a transcrição de citocinas

pró-inflamatórias e de enzimas como COX2 e iNOS. A consequência da expressão gênica destas enzimas é o aumento de prostaglandinas e metabólitos de óxido nítrico, contribuindo para o estresse oxidativo nos enterócitos. A partir destas observações, assume-se que o estresse oxidativo é um dos mecanismos de toxicidade da gliadina. Luciani et al (2010) observaram em estudos *in vitro* que a presença da gliadina provoca um desequilíbrio oxidativo, caracterizado por aumento dos níveis de produtos da peroxidação de lipídios (4-hidroxi-2(E)-nonenal (4-HNE), um aumento da razão GSSG/GSH e um decréscimo de grupos sulfidrilas de proteínas. O estresse oxidativo leva a alterações da morfologia celular, repercutindo na proliferação, viabilidade e apoptose celular (FERRETTI et al., 2012).

Segundo Simula et al (2010), pesquisas mostram que o P31-43, peptídeo de gliadina mais tóxico para indivíduos predispostos, aumenta a produção de ROS e a superexpressão de tTG nos enterócitos, induzindo, então a ubiquitinação e degradação do PPAR γ . A ativação da NF- κ B regula negativamente a PPAR γ , exacerbando o processo inflamatório da doença, pois este fator de transcrição regula a expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias (INF- γ , IL-8 TNF- α , IL-6), de moléculas de adesão, de enzimas como COX-2 e cPLA2 (DE RE et al, 2010). PPAR γ pode inibir a produção de várias citocinas, incluindo a citocina Th1, INF- γ . O peptídeo P31-43 leva a regulação negativa da PPAR γ e esta condição em indivíduos celíacos é confirmada por análise proteômica de biópsias intestinais (FERRETTI et al., 2012).

Estudos de avaliação dos efeitos dos compostos bioativos e nutrientes (compostos fenólicos, carotenóides, vitamina C, vitamina E, ácidos graxos ω -3) sobre atividade modulatória do processo inflamatório têm sido possível com os avanços da nutrigenômica. As evidências são que estes componentes agem diretamente nos mecanismos de sinalização celular e expressão gênica, diminuindo, assim, a produção de mediadores inflamatórios (CALDER, 2011). Segundo Ferretti e outros (2012), os compostos bioativos e os nutrientes apresentam, também, capacidade de reduzir a produção de oxidantes, de manter a integridade da barreira mucosa e de resposta antiinflamatória.

O grupo de peptídeos que apresentam imunogenicidade são P57-68, P57-89 e P63-76. Estes se ligam ao antígeno leucocitário humano, HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, estimulando as células linfocitárias T. A formação do complexo DQ-glúten é catalisada pela tTG. O complexo DQ-glúten ativa as células T-auxiliares, que proliferam e produzem, principalmente, citocinas do tipo Th-1,

particularmente IFN- γ . A secreção de citocinas do tipo Th-1 ativa a liberação de metaloproteases que causam danos à mucosa intestinal, com perda das vilosidades. Além disso, as citocinas promovem aumento da permeabilidade da mucosa, contribuindo, assim, para o aumento da passagem dos peptídios e, com isso, mais complexos DQ-glúten são formados, mantendo o processo inflamatório no intestino (SIMULA et al., 2010).

Vários estudos utilizando compostos bioativos e nutrientes são descritos. A habilidade de proteção das vitaminas C e E nos celíacos está na capacidade antioxidante e, portanto, na modulação do processo inflamatório. No estudo de Cook-Mills e McCary (2010), foi observada reduzida ativação do NF- κ B na presença da vitamina E, especialmente o γ -tocoferol. O resultado foi reduzida liberação de citocinas pró-inflamatórias, IL-8 e PAI-1. De acordo com Ferretti e outros (2012), as vitaminas C e E possuem capacidade de modular resposta imunitária a partir da modulação da função leucocitária e proliferação linfocitária.

Os polifenóis e carotenóides, presentes em hortaliças e frutas, exercem propriedade antioxidante e antiinflamatória. Estes componentes parecem intervir na reação em cascata de sinalização celular que leva a ativação do NF- κ B (FERRETTI et al., 2012).

Calder et al (2009), mostraram que os flavonóides têm atividade antiinflamatória por inibir enzimas (COX, LOX, cPLA2) precursoras de eicosanóides pró-inflamatórios (prostanóides e leucotrienos). Além disso, flavonóides inibem a indução e expressão da óxido nítrico sintase induzida (iNOS) em estudos com diferentes modelos de células (CALDER et al., 2009). Flavonóides como epigallocatequina galato, miricetina e quercetina recuperam a zona de oclusão desorganizada pelas citocinas inflamatórias e pelo estresse oxidativo. Suzuki e outros (2011) relatam em seu trabalho que a recuperação da zona de oclusão se deve ao fato da quercetina ativar a expressão das proteínas do local.

Com relação à capacidade antiinflamatória dos carotenóides, Ferretti e outros (2012) relatam que a ação é de supressão da ativação do NF- κ B e de inibição de proteínas quinase, evitando, portanto, a expressão de enzimas e proteínas relacionadas ao processo inflamatório. Na pesquisa com licopeno, de Stefano e outros (2007), trabalhando com macrófagos e gliadina, mostraram que há diminuição da expressão gênica da iNOS e da COX, em nível de transcrição, a partir da inibição da ativação de NF- κ B, IRF-1 e STAT-1 α .

Ácidos graxos da série ω -3, excelente exemplo de nutrigenômica, inibem a ativação da transcrição do NF- κ B, resultando na inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias. Por outro lado, ácidos graxos saturados, especialmente ácido láurico, aumenta

a ativação do NF- κ B em macrófagos e células dendríticas. Parece que a outra maneira dos ácidos graxos influenciarem a expressão gênica é através da ligação com PPAR- γ . Ácidos graxos poliinsaturados (PUFA) são ligantes endógenos para PPAR- γ e a indução do PPAR- γ está relacionada com a diminuição das citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-6) (ZAPATA-GONZALEZ et al, 2008).

Por último, a resposta imune com citólise linfocitária observada em celíacos parece estar envolvida com a ativação da cPLA2 nos linfócitos intraepiteliais, depois da incubação com gliadina. Vicentini et al (2011) no trabalho utilizando célula intestinal humana (Caco-2) exposta a peptídios de gliadina, demonstraram que o ácido docosahexaenóico foi capaz de inibir a liberação do ácido araquidônico, a expressão da COX2, a atividade da cPLA2 e da liberação de prostaglandinas E2 e IL-8.

Pode-se concluir que a inflamação e o estresse oxidativo estão envolvidos na ativação do fator de transcrição NF- κ B, levando a cronicidade do processo inflamatório. Os estudos de interação genes e nutrientes vêm mostrando os efeitos antioxidantes de nutrientes e compostos bioativos, e suas influências na expressão gênica de mediadores inflamatórios. Os resultados de estudos *in vitro* com nutrientes e bioativos podem dar suporte para trabalhos de intervenção nutricional de indivíduos celíacos.

Para utilizar a nutrigenômica como suporte para terapia nutricional, se faz necessárias mais pesquisas básicas, estudos epidemiológicos e de intervenção para investigar a capacidade dos nutrientes e bioativos de modular *in vivo* o processo inflamatório observado na doença celíaca.

4 CONCLUSÃO

A nutrigenômica e nutrigenética são dois campos com abordagens distintas que elucidam a interação entre dieta e genes, buscando otimizar a saúde através da personalização da dieta, fornecendo abordagens para desvendar a complexa relação entre os nutrientes, polimorfismos genéticos, e o sistema biológico, como um todo.

Para o entendimento de como os genes afetam os fatores de transcrição, a expressão de proteínas e produção de metabólitos são necessários métodos avançados de análise, além da bioinformática.

Atualmente, o maior desafio destes estudos é a validação e tradução dos resultados encontrados, de maneira a subsidiar as abordagens de saúde personalizada bem-sucedida para a prevenção das doenças metabólicas.

Nutrigenomics/nutrigenetics in the elucidation of chronic diseases

ABSTRACT

Contemporary nutrition research is focused on promoting health and preventing or delaying the onset disease. In recent years, the creation of the two research fields nutrigenomics and nutrigenetics has enabled the elucidation of some interactions between diet, nutrients and genes. This paper attempts to show, through nutritional genomics, the interplay between genetic and environmental factors on the etiology of several chronic diseases. To consider nutrigenomics as a tool for nutrition therapy, it will be necessary further basic research, extensive epidemiological studies and controlled intervention trials in order to explain how nutrients modulates in vivo predisposition of chronic diseases.

Keywords: Nutrigenomics. Chronic diseases. Genes. Nutrients.

REFERÊNCIAS

- AGARWAL, R. Cell signaling and regulators of cell cycle as molecular targets for prostate cancer prevention by dietary agents. **Biochemical Pharmacology**, New York, v. 60, n.8, p.1051-1059, 2000.
- ARDEKANI, A. M.; JABBARI, S. Nutrigenomics and cancer. **Avicenna Journal of Medical Biotechnology**, Tehran, v. 1, n.1 , p. 9, 2009.
- AZORIN-ORTUNO, M., et al. Effects of long-term consumption of low doses of resveratrol on diet-induced mild hypercholesterolemia in pigs: a transcriptomic approach to disease prevention. **Journal of Nutritional Biochemistry**, Kentucky, v. 23, p. 829-837, 2012.
- BACKHED F. Changes in intestinal microflora in obesity: cause or consequence? **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, Warsaw, v.48, p. 56- 57, 2009.
- BÜCHNER, FL. et al. Fruits and vegetables consumption and the risk of histological subtypes of lung cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). **Cancer Causes Control**, Boston, v. 21, p. 357-371, 2010.
- CALDER, P.C. Fatty acids and inflammation: the cutting edge between food and pharma. **European Journal of Pharmacology**, Utrecht, v. 668, p. 50-58, 2011.
- CALDER, P.C., et al. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. **Brazilian Journal of Nutrition**, Campinas, v. 101, p. 1-45, 2009.
- CAVE, M.C. et al. Obesity, inflammation, and the potential application of pharmaconutrition. **Nutrition in Clinical Practice**, Dallas, v.23, p.16-34, 2008.
- CECIL, J. et al. Obesity and eating behaviour in children and adolescents: contribution of common gene polymorphisms. **International Review of Psychiatry**, Abingdon, v.24, p. 200-210, 2012.
- COOKE, M.S. et al. DNA repair is responsible for the presence of oxidatively damaged DNA lesions in urine. **Mutation Research**, USA, v. 574, n.1-2, p.58-66, 2005.
- COOK-MILLS, J.M., McCARY, C.A. Isoforms of vitamin E differentially regulate inflammation. **Endocrine, Metabolic and Immune Disorders – Drug Targets**, Bari, v. 10, p. 348-366, 2010.
- CURTI, M.L.R. et al. Associations of the TNF-alpha -308 G/A, IL6 -174 G/C and AdipoQ 45 T/G polymorphisms with inflammatory and metabolic responses to lifestyle intervention in Brazilians at high cardiometabolic risk. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, London, v. 4, p. 49-58, 2012.
- DAIMIEL, L.; VARGAS, T.; MOLINA, A. Nutritional genomics for the characterization of the effect of bioactive molecules in lipid metabolism and related pathways. **Electrophoresis**, Weinheim, v.33, p. 2266-2289, 2012.
- DAVIS, C.D. Nutritional Interactions: Credentialing of molecular targets for cancer prevention. **Experimental Biology and Medicine**, Shanghai, v. 232, n. 2, p.176-183, 2007.
- DAVIS, C.D.; MILNER, J.A. **Diet and cancer prevention**. In: TEMPLE, N.J. et al. **Nutritional Health: Strategies for disease prevention**. Totowa: Humana Press, New York, p.151-171, 2006 .
- DE RE, V. et al. Do gliadin and tissue transglutaminase mediate PPAR downregulation in intestinal cells of patients with coeliac disease? **Gut**, London, v. 59, p. 1730-1731, 2010.
- DE STEFANO, D. et al. Lycopene, quercetin and tyrosol prevent macrophage activation induced by gliadin and IFN-gamma. **European Journal of Pharmacology**, Utrecht, v. 566, p. 192-199, 2007.
- FENECH, M. et al. Nutrigenetics and Nutrigenomics: Viewpoints on the Current Status and Applications in Nutrition Research and Practice. **Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics**, Boston, v.4, p. 69-89, 2011.
- FERGUSON, L.R. Nutrigenomics: integrating genomics approaches into nutrition research. **Molecular Diagnosis and Therapy**, USA, v.10, p.101-108, 2006.

- FERRETTI, G.et al. Celiac disease, inflammation and oxidative damage: a nutrigenetic approach. **Nutrients**, Basel, v.4, p. 243-257, 2012.
- FRISCO, S.; CHOI, S.W. Gene-nutrient interactions in one carbon metabolism. **Current Drug Metabolism**, Cambridge, v.6, n. 1, p. 37-46, 2005.
- FUJI, T. M. M.; MEDEIROS, R.; YAMADA, R. Nutrigenômica e nutrigenética: importantes conceitos para a ciência da nutrição. **Nutrire**, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 149-166, 2010.
- GARCIA-BAILO B. et al. Genetic variation in taste and its influence on food selection. **Omic**s, Kerala, v. 13, p. 69-80, 2009.
- GRAU, K.etal. Macronutrient-specific effect of FTO rs9939609 in response to a 10-week randomized hypo-energetic diet among obese. **European International Journal of Obesity**, USA, v. 33, p. 1227-1234, 2009.
- HEYMAN, M., MENARD, S. Pathways of gliadin transport in celiac disease. **Annals of the New York Academy of Science**, New York, v. 1165, p. 274-278, 2009.
- HU, R.; KONG, A.N. Activation of MAP kinases, apoptosis and nutrigenomics of gene expression elicited by dietary cancer-prevention compounds. **Nutrition**, New York, v. 20, n.1, p. 83-88, 2004.
- HUANG, J.; FROHLICH, J.; IGNASZEWSKI, A.P.The impact of dietary changes and dietary supplements on lipid profile. **Canadian Journal of Cardiology**, Montreal, v. 27, p. 488-505, 2011.
- LEE, J.I. et al. Alpha-keto acid metabolites of naturally occurring organoselenium compounds as inhibitors of histone deacetylase in human prostate cancer cells. **Cancer Prevention Research**, Philadelphia, v. 2, p. 683-693, 2009.
- LOOS, R.J. et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. **Nature Genetics**, London, v. 40, p. 768-775, 2008.
- LUCIANI, A.et al. S. Lysosomal accumulation of gliadin P31-43 peptide induces oxidative stress and tissue transglutaminase-mediated PPAR- γ downregulation in intestinal epithelial cells and celiac mucosa. **Gut**, London, v. 59, p. 311-319, 2010.
- MAX, B.S.et al. A common haplotype at the CD36 locus is associated with high free fatty acid levels and increased cardiovascular risk in Caucasians. **Human Molecular Genetics**, Oxford, v.13, n. 19, p. 2197-2205, 2004.
- MAMONE, G.et al. Proteomic analysis in allergy and intolerance to wheat products. **Expert Reviews in Proteomics**, London, v. 8, p. 95-115, 2011.
- MANICKAM E, SINCLAIR AJ, CAMERON-SMITH D. Sup γ -pressive actions of eicosapentaenoic acid on lipid droplet formation in 3T3-L1 adipocytes. **Lipids in Health and Disease**, USA, v. 9, p. 57, 2010.
- MANSON, M.M. Inhibition of survival signalling by dietary polyphenols and indole-3-carbinol. **European Journal of Cancer**, Villejuif, v. 41, n. 13, p. 1842-1853, 2005.
- MARTIN, K.R. Targeting apoptosis with dietary bioactive agents. **Experimental Biology and Medicine**, London, v. 31, n. 2, p. 117-129, 2006.
- MILLER, T.A.et al. Oleate prevents palmitate-induced cytotoxic stress in cardiac myocytes. **Biochemical And Biophysical Research Communication**, Cambridge, USA, v. 336, n. 1, p. 309-315, 2005.
- MIRANDA, T. B.; JONES, P. A. DNA methylation: the nuts and bolts of repression. **Journal of Cellular Physiology**, Burlington, v. 213, p. 384-390, 2007.
- MOLLER, P.; LOFT, S. Interventions with anti oxidants and nutrients in relation to oxidative DNA damage and repair. **Mutation Research**, USA, v. 551, n. 1-2, p.79-89, 2004.
- MUSAAD, S.; HAYNES, E. N. Biomarkers of Obesity and Subsequent Cardiovascular Events. **Epidemiologic Reviews**, Oxford, v. 29, p. 98-114, 2007.
- MUTCH, D.M., WAHLI, W., WILLIAMSON, G. Nutrigenomics and Nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. **FASEB Journal**, New York, v.19, p.1602-1616, 2005.
- OKERE, I. C.et al. Differential effects of saturated and unsaturated fatty acid diets on cardiomyocyte apoptosis, adipose distribution, and serum leptin. **American Journal of Physiology-Heart And Circulatory Physiology**, Nebraska, v.291, n.1, p. H38-H44, 2006.
- ORDOVAS, J. M., MOOSER, V. Nutrigenomics and nutrigenetics. **Current Opinion Lipidology**, Texas, v. 15, p.101-108, 2004.
- 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**, Tel-Aviv, v.11, p. 137, 2012.
- PENN, L. Assessment of dietary intake: NuGO symposium report. **Genes Nutrition**, Roma, v. 5, p. 205-213, 2010.
- POLI, G. et al. Oxidative stress and cell signaling. **Current Medicinal Chemistry**, Cambridge, v. 11, n. 9, p. 1163-1182, 2004.
- ROCHE, H.M.; PHILLIPS, C.; GIBNEY, M.J. The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics. **Proceedings of the Nutrition Society**, Cambridge, v. 64, p. 371-377, 2005.
- SALAS-SALVADÓ, J. et al.The role of diet in the prevention of type 2 diabetes. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, Napoli, v. 21, p. B32-B48, 2011.

- SCHMID, P.M.; HEID, I.; BUECHLER, C. et al. Expression of fourteen novel obesity-related genes in Zucker diabetic fatty rats. **Cardiovascular Diabetology**, Tel-Aviv, v. 11, p. 48, 2012.
- SCHUCH, J.B. et al. Nutrigenética: a interação entre hábitos alimentares e o perfil genético individual. **Brazilian Journal of Biosciences**, Porto Alegre, v. 8, n. 1, p. 73-84, 2010.
- SHARMA S; KELLY TK; JONES PA: Epigenetics in cancer. **Carcinogenesis**, Oxford, v. 31, p. 27-36, 2010.
- SHOELSON, S.E.; LEE, J.; GOLDFINE, A.B. Inflammation and insulin resistance. **Journal of Clinical Investigation**, North Carolina, v. 116, p. 1793-1801, 2006.
- SIMULA, M.P. et al. PPAR signaling pathway and cancer-related proteins are involved in celiac disease-associated tissue damage. **Molecular Medicine**, New York, v. 16, p. 199-209, 2010.
- SLYSKOVA, J. et al. Both genetic and dietary factors underlie individual differences in DNA damage levels and DNA repair capacity. **DNA Repair**, Amsterdam, v. 16C, p. 66-73., 2014
- STEEVENS, J. et al. Vegetables and fruits consumption and risk of esophageal and gastric cancer subtypes in the Netherlands cohort study. **International Journal of Cancer**, Germany, v. 129, n. 11, p. 2681-93, 2011.
- STOJILJKOVIC, V. et al. Glutathione redox cycle in small intestinal mucosa and peripheral blood of pediatric celiac disease patients. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 1, p. 175-184, 2012.
- STOJILJKOVIC, V. et al. Antioxidant status and lipid peroxidation in small intestinal mucosa of children with celiac disease. **Clinical Biochemistry**, Ontario, v. 42, p. 1431-1437, 2009.
- SUDCHADA, P. et al. Effect of folic acid supplementation on plasma total homocysteine levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes Resource and Clinical Practice**, Sydney, v. 98, p. 151-158, 2012.
- SURH, Y.J. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. **Nature Reviews Cancer**, London, v. 3, n. 10, p. 768-780, 2003.
- SUZUKI, T., HARA, H. Role of flavonoids in intestinal tight junction regulation. **Journal of Nutritional Biochemistry**, Kentucky, v. 22, p. 401-408, 2011.
- TAI, E. S. et al. Polyunsaturated Fatty Acids Interact with the PPARA-L162V Polymorphism to Affect Plasma Triglyceride and Apolipoprotein C-III Concentrations in the Framingham Heart Study. **The Journal of Nutrition**, Houston, v. 135, p. 397-403, 2005.
- TONJES, A. et al. Association of FTO variants with BMI and fat mass in the self-contained population of Sorbs in Germany. **European Journal of Human Genetics**, Netherlands, v. 18, p. 104-110, 2010.
- VIEIRA, C. et al. Prevalence of celiac disease in children with epilepsy. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 50, n. 4, p. 290-296, 2013.
- VINCENTINI, O. et al. Docosahexanoic acid modulates in vitro the inflammation of celiac disease in intestinal epithelial cells via the inhibition of cPLA2. **Clinical Nutrition**, USA, v. 30, p. 541-546, 2011.
- VOLKMAR, M. et al.; DNA methylation profiling identifies epigenetic dysregulation in pancreatic islets from type 2 diabetic patients. **The EMBO Journal**, London, v. 31, p. 1405-1426, 2012.
- WEI, Y.; WANG, D.; PAGLIASSOTTI, M. Saturated fatty-acid-mediated endoplasmic reticulum stress and apoptosis are augmented by trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid in liver cells. **Molecular and Cellular Biochemistry**, Winnipeg, v. 303, n. 1, p. 105-113, 2007.
- WEINSTEIN, I.B. Disorders in cell circuitry during multistage carcinogenesis: the role of homeostasis. **Carcinogenesis**, Oxford, v.21, n.5, p. 857-864, 2000.
- WIDIKER, S; KARST, S; WAGENER, A; et al. High-fat diet leads to a decreased methylation of the Mc4r gene in the obese BFMI and the lean B6 mouse lines. **Journal of Applied Genetics**, Poland, v. 51, p. 193-197, 2010.
- WIESER, H., KOEHLER, P. The biochemical basis of celiac disease. **Cereal Chemistry**, Washington, v. 85, p. 1-13, 2008.
- WILD, S. et al. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**, USA, v. 27, n. 5, p. 1047-53, 2004.
- XIANG, N. et al. Selenite reactivates silenced genes by modifying DNA methylation and histones in prostate cancer cells. **Carcinogenesis**, Oxford, v. 29, p. 2175-2181, 2008.
- ZAPATA-GONZALEZ, F. et al. Human dendritic cell activities are modulated by the Omega-3 fatty acid, docosahexanoic acid, mainly through PPAR(gamma):RXR heterodimers: comparison with other polyunsaturated fatty acids. **Journal of Leukocyte Biology**, USA, v. 84, p. 1172-1182, 2008.
- ZHANG, K.; KAUFMAN, R. J. The unfolded protein response: A stress signaling pathway critical for health and disease. **Neurology**, USA, v. 66, n. 1, p. 102-109, 2006.
- ZHANG, P. et al. The GCN2 eIF2 α kinase is required for adaptation to amino acid deprivation in mice. **Molecular and Cellular Biology**, Winnipeg, v. 22, n. 19, p. 6681-6688, 2002.
- ZIMMER, K. P. et al. Endocytotic segregation of gliadin peptide 31-49 in enterocytes. **Gut**, London, v. 59, p. 300-310, 2010.

Enviado em //

Aprovado em //