

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA**

**CAMILA FILIPETO PASSAMANI**

**BENEFÍCIOS DA EPIGENÉTICA APLICADOS AO CAMPO DA NUTRIÇÃO  
E SUA ASSOCIAÇÃO NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS CRÔNICAS NÃO  
TRANSMISSÍVEIS**

**Itaqui**

**2019**

**CAMILA FILIPETO PASSAMANI**

**BENEFÍCIOS DA EPIGENÉTICA APLICADOS AO CAMPO DA NUTRIÇÃO  
E SUA ASSOCIAÇÃO NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS CRÔNICAS NÃO  
TRANSMISSÍVEIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof. Dra. Silvana Peterini Boeira

Coorientadora: Me. Franciéle Romero Machado

**Itaqui**

**2019**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos  
pelo(a) autor(a) através do Módulo de Biblioteca do  
Sistema GURI (Gestão Unificada de Recursos Institucionais) .

F285b Filipeto Passamani, camila  
BENEFÍCIOS DA EPIGENÉTICA APLICADOS AO CAMPO DA NUTRIÇÃO E  
SUA ASSOCIAÇÃO NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS CRÔNICAS NÃO  
TRANSMISSÍVEIS / camila Filipeto Passamani.

32 p.

Trabalho de Conclusão de Curso(Graduação)-- Universidade  
Federal do Pampa, NUTRIÇÃO, 2019.

"Orientação: Silvana Peterini Boeira".

1. genoma nutricional. 2. expressão gênica. 3. fenótipo .  
4. transcrição gênica. I. Título.

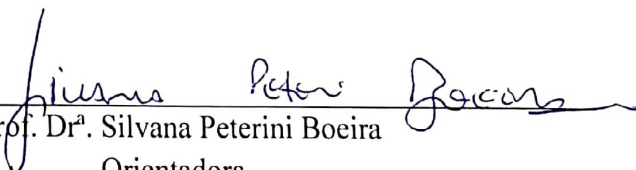
**CAMILA FILIPETO PASSAMANI**

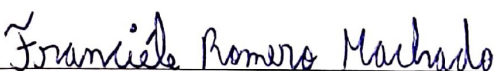
**BENEFÍCIOS DA EPIGENÉTICA APLICADOS AO CAMPO DA NUTRIÇÃO  
E SUA ASSOCIAÇÃO NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS CRÔNICAS NÃO  
TRANSMISSÍVEIS**


Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Nutrição da  
Universidade Federal do Pampa,  
como requisito parcial para obtenção  
do Título de Bacharel em Nutrição.

Trabalho de Conclusão de Curso Aprovado em: 2 de dezembro de 2019.

Banca examinadora:

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr.ª Silvana Peterini Boeira  
Orientadora  
Unipampa

  
\_\_\_\_\_  
Me. Franciéle Romero Machado  
Coorientadora  
Doutoranda em Bioquímica Unipampa

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr.ª Shanda de Freitas Couto  
Unipampa

‘‘Posso todas as coisas por meio de  
Cristo que me dá forças’’.Filipenses 4:13

## AGRADECIMENTOS

A Deus pelas oportunidades as quais ele tem me concedido a cada dia, por me dar o suporte e o sustento necessário para não olhar para as minhas próprias fraquezas, a fim de permanecer firme em seu propósito.

Dedico esta conquista e todas da minha vida a minha mãe Lélia; meus irmãos Evandro e Betina, aos meus sobrinhos amados Angelo e Micaella que são os grandes pilares que sustentam a minha vida, aliás, o meu combustível para seguir em frente e não olhar para trás.

Ao longo deste caminho fui marcada por inúmeras pessoas as quais me fizeram perceber que ao longo de um percurso você terá sempre alguém que estará torcendo por você, deixo aqui o meu carinho aos amigos que construí ao longo do caminho por se fazerem presentes em diversos momentos que precisei sendo com um abraço ou uma palavra amiga e aos que mesmo distante torciam por mim para que concluísse esta trajetória.

A profª. Dra. Silvana Peterini Boeira pelos conhecimentos fornecidos e por me auxiliar durante este trabalho, mas principalmente por ser uma mulher com uma força inabalável a qual é uma inspiração de vida para mim.

A minha coordenadora Me. Franciéle Romero Machado por toda paciência e auxílio nos momentos difíceis, com certeza carrego em meu coração uma imensa gratidão por você fazer parte deste momento ao meu lado, você é uma pessoa iluminada e de um grande coração.

E a todos os professores que me transmitiram o maior bem do mundo o conhecimento, os quais foram muito importantes para a minha formação como pessoa e também como profissional.

À minha amada Universidade Federal do Pampa por ser um local simples, mas acolhedor ao qual me proporcionou momentos e ensinamentos que vou levar comigo para sempre. Esta instituição deu um sentido novo a minha vida, pois me fez acreditar que quando se tem um objetivo você é capaz de alcançá-lo.

Ao olhar para trás consigo perceber o quão árduo foi o caminho, mas como é bom perceber que no final de tudo a única palavra que consigo mencionar é GRATIDÃO!

## RESUMO

A Epigenética define-se como o estudo de mudanças na expressão gênica, que não estão relacionadas a mudanças sequenciais na estrutura do ácido desoxirribonucleico (DNA). Epigenética foi conceituada por Conrad Waddington, como um termo que relaciona as interações que ocorrem entre o ambiente e o genótipo, que resultam em um fenótipo. Em nossas células constantemente ocorrem modificações epigenéticas, as quais afetam os produtos proteicos dos genes. Tais alterações podem ser transmitidas aos descendentes, visto que modificam a expressão de genes de forma a ativar ou reprimir a transcrição gênica. Dentre essas modificações estão a metilação do DNA, modificações nas histonas como acetilação e deacetilação, remodelação da cromatina, etc. A dieta e o estilo de vida de um indivíduo são fatores ambientais que interferem na forma como alguns genes são expressos, como os fenótipos relacionados às disfunções metabólicas. Ao longo da vida um padrão alimentar errôneo altera esses mecanismos e essa desordem transcricional pode influenciar o funcionamento do organismo. Por isso a entender esses mecanismos é essencial para a compreensão da relação dos componentes na dieta com o desenvolvimento de patologias. O presente trabalho tem como objetivo evidenciar os benefícios da epigenética aplicáveis ao campo da Nutrição. A revisão bibliográfica visou categorizar os resultados mais relevantes a respeito da epigenética e que envolvam a nutrição. Por meio de revisão de literatura, foram descritos conceitos, mecanismos epigenéticos, nutrigenômica e nutrigenética, nutrição materna, distúrbios endócrinos, como obesidade, diabetes e dislipidemias, *endurance* de exercícios, dieta antioxidante e as perspectivas que esta ciência trará futuramente. Através desta revisão foi possível abordar pesquisas sobre a epigenética no campo nutricional, demonstrando de forma explícita que os fatores epigenéticos estão associados aos fatores externos como os hábitos alimentares. Os resultados obtidos contemplam de forma satisfatória a estas questões, a partir disto espera-se que novos estudos sejam desenvolvidos com um maior embasamento teórico sobre a epigenética aplicada ao campo da Nutrição.

**Palavras- chave:** genoma nutricional, expressão gênica, fenótipo, transcrição gênica.

## ABSTRACT

Epigenetics is defined as the study of changes in gene expression that are unrelated to sequential changes in the structure of deoxyribonucleic acid (DNA). Epigenetics was conceptualized by Conrad Waddington as a term that relates the interactions that occur between environment and genotype that result in a phenotype. Epigenetic changes occur constantly in our cells, which affect gene protein products. Such changes may be transmitted to offspring, as they modify gene expression to activate or repress gene transcription. These modifications include DNA methylation, histone modifications such as with how some genes are expressed, such as metabolic dysfunction-related acetylation and deacetylation, chromatin remodeling, etc. An individual's diet and lifestyle are environmental factors that interfere in how these genes are expressed, as phenotypes related to metabolic dysfunction. Throughout life an erroneous eating pattern alters these mechanisms and this transcriptional disorder can influence the operation of the organism. Therefore understanding these mechanisms is essential, since understanding the relationship of the components in the diet and the development of pathologies. This project aims to highlight the benefits of the epigenetics applicable to the field of Nutrition. The literature review aimed to categorize the most relevant results regarding epigenetics and involving nutrition. Through literature review, concepts, epigenetic mechanisms, nutrigenomics and nutrigenetics, maternal nutrition, endocrine disorders obesity, diabetes and dyslipidemia, exercise endurance, oxidative stress and antioxidant diet were described and the perspectives that this science will bring in the future. Thus, this review addressed research on epigenetics in the nutritional field, explicitly demonstrating that epigenetic factors are associated with external factors such as diet. The results obtained include satisfactorily to these issues, as it is expected that further studies are developed with greater theoretical background on epigenetics applied to the field of Nutrition.

**Keywords:** nutritional genome, gene expression, phenotype, gene transcription



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- B2 – Riboflavina
- B6 – Piridoxina
- B12 – Cobalamina
- BDNF – Fator neurotrófico derivado do encéfalo
- CpG –Citosina fosfato guanina
- DCNT – Doenças crônicas não transmissíveis
- DM – Diabetes Mellitus
- DNA – Ácido desoxirribonucleico
- DNMTs– DNA metiltransferases
- DNMT1 – DNA metiltransferase 1
- DNMT3B – DNA metiltransferase 3B
- EC – Epicatequina
- ENHO – Homeostase energética associada
- FOXO3a – Gene caixa de forquilha 03a
- GLUT 4 – Transportador de glicose
- GTL-2 – Genetraplocus 2
- H3 – Histona 3
- H4 – Histona 4
- H2A – Histona 2A
- HG – Hiperglicemia
- H2B – Histona 2B
- H3K4 – Histona 3 lisina 4
- H3K9 – Histona 3 lisina 9
- H3K14 – Histona 3 lisina 14
- H3K18 – Histona 3 lisina 18
- H3K27 – Histona 3 lisina 27
- HAT – Histona acetiltransferase
- HATs – Histonas acetiltransferases

HDAC – Histona desacetilase

HDACs – Histonas desacetilases

HDAC3 – Histona desacetilase 3

HDAC4 – Histona desacetilase 4

HDAC5 – Histona desacetilase 5

HDL – lipoproteína de alta densidad

HIF3A – Subunidade alfa do fator indutível 3 da hipóxia

IGF-2 – Fator de crescimento semelhante à insulina-2

IL18 – Interleucina 18

IMC – Índice de massa corporal

Jhdm2a – Proteína que contém o domínio C de jumonji

LDL – lipoproteína de baixa densidade

MeCP2 – Proteína 2 de ligação a metil-CpG

microRNA – Pequenos RNAs

NF- $\kappa$ B – Fator de transcrição nuclear kappa-B

Nrc1-1F – Receptor de glicocorticóide

PLCB1 – Fosfolipase C beta 1 fosfoinositida

PPAR $\alpha$  – Receptor ativador por proliferadores de peroxissomo  $\alpha$

PTPRD – Receptor tirosina fosfato do tipo delta

SIRT 1 – Sirtuína 1

Slc2a4 – Gene da família de portadores de soluto 4

THP-1 – Linha celular monocítica

TNF- $\alpha$  – Fator de necrose tumoral-alfa

# SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>14</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>15</b>
<b>Objetivo geral</b> .....	<b>15</b>
<b>Objetivos específicos</b> .....	<b>15</b>
<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>15</b>
<b>DESENVOLVIMENTO</b> .....	<b>18</b>
<b>Epigenética e seus mecanismos</b> .....	<b>18</b>
<b>Epigenética versus nutrigenética e nutrigenômica</b> .....	<b>19</b>
<b>Epigenética e nutrição materna</b> .....	<b>20</b>
<b>Epigenética nos distúrbios endócrinos: obesidade, diabetes e dislipidemias</b> .....	<b>21</b>
<b>Epigenética na <i>endurance</i> de exercício físico</b> .....	<b>24</b>
<b>Epigenética estresse oxidativo e dieta antioxidante</b> .....	<b>26</b>
<b>Epigenética perspectivas para o futuro</b> .....	<b>27</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>28</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>29</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Cada vez mais a nutrição moderna tem buscado por meio de pesquisas a prevenção de doenças e a manutenção da saúde através dos hábitos alimentares. Acreditava-se que somente a genética desempenhasse papel na resposta à ingestão alimentar, porém há alguns anos atrás surgiu uma nova era no campo da ciência desenvolvendo 3 novos conceitos emergentes de estudo que envolvem as interações entre nutrição, genética e qualidade de vida nomeados como a nutrigenômica, nutrigenética e a epigenética, campos importantes no desenvolvimento científico da Nutrição (FENECH et al., 2011).

É perdurável a preocupação da população frente aos aspectos alimentares, o que ocasionou a inserção de diferentes tipos de dietas e o aumento da prática de exercícios físicos. Desta forma cresceu também o interesse sobre os nutrientes e a interação com o genoma humano. Dentre esses avanços, o estudo da epigenética na nutrição tem sido relevante por abordar padrões nutricionais e a influência que os mecanismos epigenéticos exercem em desordens oriundas da alimentação (FERGUSON et al., 2007).

Atualmente há compreensão de que as informações contidas em nosso genótipo não apresentam controle exclusivo sobre nossa identidade. Desta forma, a expressão dos genes contidas em nossas células é mediada por diversos fatores em que a informação não está envolvida apenas nos pares de bases do DNA (Adenina, Timina, Guanina e Citosina), contudo também envolvem modificações transcricionais de ativação e silenciamento gênico, que é a base da epigenética (ENNIS, 2014).

Suponha-se que a sequência de DNA que apresentamos em nossas células, seria como um manual de instruções o qual contém informações para o funcionamento de órgãos e tecidos que formam nosso corpo. A epigenética seria como se alguém utilizasse um pacote de marcadores de texto e usasse diferentes cores para marcar as partes do texto de maneiras diferentes. Segundo a epigenética apesar de as células possuírem a mesma informação (mesma sequência de DNA, constituição de genes, etc), algumas dessas informações geram ou não um produto transcricional. Além disso, tais processos são flexíveis e podem mudar ou surgir durante nossa vida em resposta a influências externas (ENNIS, 2014).

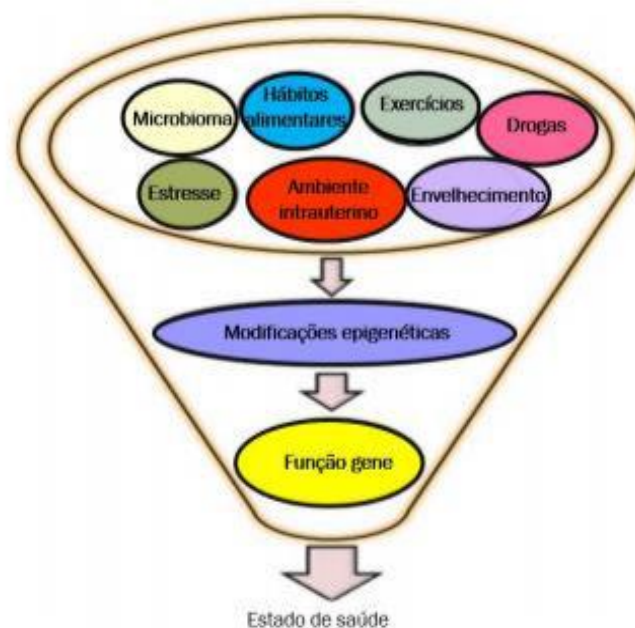
Tecnicamente, segundo Waddington (1942), a epigenética pode ser definida como a interação causal entre gene e seus produtos formadores de fenótipo, ainda sendo descrito fenótipo como resultado das interações entre o ambiente e o genótipo. As modificações epigenéticas afetam os produtos protéicos dos genes que são transmitidos aos descendentes

sem haver alterações na sequência do ácido desoxirribonucleico (DNA). Tais modificações reguladoras da expressão dos genes são a metilação do DNA no silenciamento gênico, as modificações nas histonas como acetilação e desacetilação, remodelação da cromatina, fosforilação, etc. (MILAGRO et al., 2013).

Além disso, outros mecanismos também são importantes, visto que podem influenciar a expressão de fenótipos e conseqüentemente estes explicam o desenvolvimento de doenças. Os mecanismos epigenéticos atuam modificando a acessibilidade da cromatina pela regulação da transcrição gênica localmente ou globalmente, pelas modificações no DNA e pelas modificações nos rearranjos dos nucleossomos (TANG & HO, 2007).

Nesse sentido a dieta e estilo de vida são fatores ambientais que alteram a forma como alguns genes são expressos. Por exemplo, um padrão alimentar errôneo ao longo da vida altera esses mecanismos de forma que essa desordem pode levar ao surgimento de doenças. Compreender a atuação dos mecanismos é importante em relação aos constituintes da dieta a fim de ser evitado que desenvolvam-se doenças e alterações no fenótipo (JIA et al., 2016; LUNDH et al., 2015). Dentre todos os fatores externos citados na figura 1 os hábitos alimentares são uma das causas envolvidas nas modificações epigenéticas, podendo ocasionar a ativação ou inativação de um determinado gene.

**Figura 1.** Hábitos de vida como resultado da interação do ambiente e dos genes.



Fonte: RACITI et al., (2015).

No contexto molecular, os nutrientes são como “moléculas sinalizadoras” que atuam transmitindo e traduzindo os sinais da dieta que implicam nas mudanças de expressão de genes, proteínas e metabólitos. Tal processo ocorre por meio de mecanismos importantes na célula (WELLEN & HOTAMISLIGIL, 2005). Já a relevância dos fatores nutricionais na progressão de doenças pode ser observada na disfunção metabólica, conhecida como síndrome metabólica que se trata de um fenótipo progressivo. Tal alteração ocorre por modificações no nível de massa corpórea de obesos e a ação que a massa adiposa exerce na epigenética (PARK et al., 2017).

Em relação aos estudos em modelos animais, por exemplo, alterações fenotípicas ocasionadas por alterações epigenética são observadas em ratas prenhas submetidas a uma dieta normal e suplementada com genisteína, vitamina B12, ácido fólico, colina e betaína. Os filhotes de ratas que receberam a suplementação apresentaram uma pigmentação de pelo que variou do amarelo ao marrom e alterações no peso também foram observadas. Assim, foi comprovado o efeito da dieta materna durante a gravidez sobre o fenótipo adulto de sua prole e essas modificações foram diretamente relacionadas às mudanças na expressão de genes (WEINHOLD, 2006).

Pesquisas que envolvem a epigenética estabelecem a importância na nutrição como, por exemplo, um estudo que avaliou o papel da enzima histona deacetilase (HDAC) que faz parte do controle epigenético. Nesse caso, a HDAC5 demonstrou ser essencial na sinalização da leptina, hormônio este que controla o comportamento alimentar em animais alimentados com dieta rica em gordura (KABRA et al., 2016). Além disso, outro estudo apontou que a inibição de histonas deacetilases melhora o déficit cognitivo causado por uma dieta rica em gordura (SHARMA; TALIYAN; RAMAGIRI et al., 2015). Enquanto a inibição da enzima HDAC3, enzima envolvida no mecanismo epigenético demonstrou melhorar a glicemia e a secreção de insulina em ratos obesos diabéticos. A partir disso, a forma de alimentação pode estar interligada ao fenótipo, fator este envolvido em patologias, como por exemplo, na resistência à insulina (LUNDH, M. et al., 2015).

## **2. JUSTIFICATIVA**

Atualmente as pesquisas na área da saúde trazem discussões à cerca do papel da epigenética, contudo existem poucas perspectivas apontando a importância da nutrição na expressão dos genes. Torna-se importante categorizar os estudos mais relevantes

envolvendo a nutrição, para que os profissionais nutricionistas tenham ao seu alcance ferramentas sobre a influência da alimentação nos mecanismos epigenéticos. Por isso a revisão bibliográfica apresenta um papel chave ao elencar os achados mais importantes relacionados à nutrição e os benefícios da epigenética. Ainda ampliar os conhecimentos a respeito dessa temática, que ainda é escassa e estimular o interesse por mais pesquisas nessa área.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral**

Evidenciar os benefícios da epigenética aplicáveis ao campo da Nutrição.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- Definir e explicar o significado da epigenética e os seus mecanismos;
- Descrever sobre o papel da genômica nutricional;
- Demonstrar o papel da nutrição materna na ocorrência de alterações epigenéticas;
- Relacionar estudos que envolvam distúrbios endócrinos como obesidade, diabetes e dislipidemias e seus respectivos alvos epigenéticos;
- Apontar as evidências científicas que envolvem *endurance* no exercício e sua relação epigenética;
- Destacar a relação entre estilo de vida e alimentação, nas modificações de transcrição dos genes;
- Ressaltar a importância da epigenética como perspectiva para o futuro.

### **4. METODOLOGIA**

#### ***Estratégia de busca e seleção dos estudos***

A pesquisa foi fundamentada na revisão de literatura, com o intuito de selecionar de forma organizada resultados de pesquisas relacionadas ao tema abordado. De acordo com Santos (2001) “conhecimento científico gera a pesquisa científica sendo definida como uma atividade intelectual intencional que visa responder às atividades humanas, para

compreender e transformar a realidade que nos rodeia”. Esta análise permite a compreensão necessária para a elaboração de uma revisão bibliográfica.

A coleta das informações foi realizada através de buscas eletrônicas de periódicos científicos das bases de dados: PubMed, Scielo, Science direct e Google acadêmico. A questão chave para a revisão bibliográfica foi: “Quais as publicações existentes sobre a epigenética no campo da Nutrição?”. A fim de otimizar o processo de busca foram utilizados no presente estudo os seguintes termos chaves, conforme descritos na tabela abaixo:

**Tabela 1.** Descritores para busca por artigos sobre epigenética e nutrição utilizando as ferramentas eletrônicas PubMed, Scielo, Science direct e Google acadêmico.

Tópicos	Descritores		Artigos	
	Português	Inglês	Selecionados	Utilizados
Epigenética e seus mecanismos	Mecanismos epigenéticos Alterações epigenéticas Modificações epigenéticas em DNA	Epigenetics Mechanisms Epigenetics Changes in DNA	54	16
Epigenética e perspectivas para o futuro	Epigenética nutricional Epigenética aplicada à nutrição Transcrição gênica	Epigenetics and nutrition Epigenetics as science Nutritional genome	72	21
Epigenética <i>versus</i> Nutrigenômica e nutrigenética	Nutrigenômica e nutrigenética Genoma Nutricional	Epigenetics nutrition food Nutrigenomics and Nutrigenetics	20	10
Epigenética e nutrição materna	Influências epigenéticas e descendentes Epigenética e maternidade	Epigenetics and descendents Maternal epigenetic	15	7
Epigenética nos distúrbios Endócrinos como: obesidade, diabetes e dislipidemias	Epigenética nas DCNT Epigenética e obesidade Epigenética e diabetes Epigenética nas dislipidemias	Epigenetics and obesity Epigenetics and diabetes Epigenetics and dyslipidemias	30	13
Epigenética na <i>endurance</i> de exercícios	Exercício e modulação epigenética Epigenética e resistência no exercício	Epigenetics and <i>endurance</i>	15	6



Epigenética no estresse oxidativo e dieta Antioxidante	Epigenética e dieta antioxidante	Epigenetics and oxidative stress	17	8
--	----------------------------------	----------------------------------	----	---

Fonte: Elaborado pela autora.

Os critérios utilizados para a seleção da amostra foram artigos completos disponíveis nas bases de dados citados acima, publicados tanto em língua inglesa ou portuguesa.

### ***Critérios de elegibilidade***

Para investigar os benefícios da epigenética associados ao campo da Nutrição, foram incluídos nesta pesquisa materiais sobre fatores alimentares relativos à epigenética. Quanto às datas de publicação, foi priorizado artigos com o prazo de dez (10) anos de publicação até o período de elaboração do presente trabalho. No entanto, não houve discriminação em relação aos artigos mais antigos. Contudo, foram comparados os dados contidos em cada material a fim de atestar a veracidade das informações contidas.

### ***Extração dos dados***

Decorrida a análise geral dos dados, foi elaborada uma síntese destas informações, contemplando os autores, ano de publicação, objetivos, resultados e conclusões. A apresentação dos dados foi realizada de forma descritiva, procedendo-se a categorização dos dados obtidos e dos estudos selecionados.

## **5. DESENVOLVIMENTO**

### **5.1. Epigenética e seus mecanismos**

A palavra epigenética pode ser definida como “adição à informação genética codificada no DNA” e é genericamente utilizada para definir mudanças que ocorrem na expressão gênica sem, no entanto, ocorrer qualquer alteração na sequência do código genético (FEINBERG; TYCKO, 2004; GIBBS, 2007; JIRTLE; SKINNER, 2007; WAGGONER, 2007). Assim, a epigenética é um ramo da ciência que busca entender mecanismos e mudanças que atuam sobre o DNA e que influenciam na expressão gênica sem ocorrência de mudanças na sequência de nucleotídeos, ou seja, são eventos que envolvem mudanças fenotípicas, mas não genotípicas.

A estrutura da cromatina consiste na dupla fita de DNA em espiral que se enrola em torno de um octâmero proteico formado por quatro pares de histonas: H2A, H2B, H3 e H4 (KOUZARIDES, 2007). Assim, os mecanismos epigenéticos englobam modificações tanto na molécula de DNA quanto nas histonas.

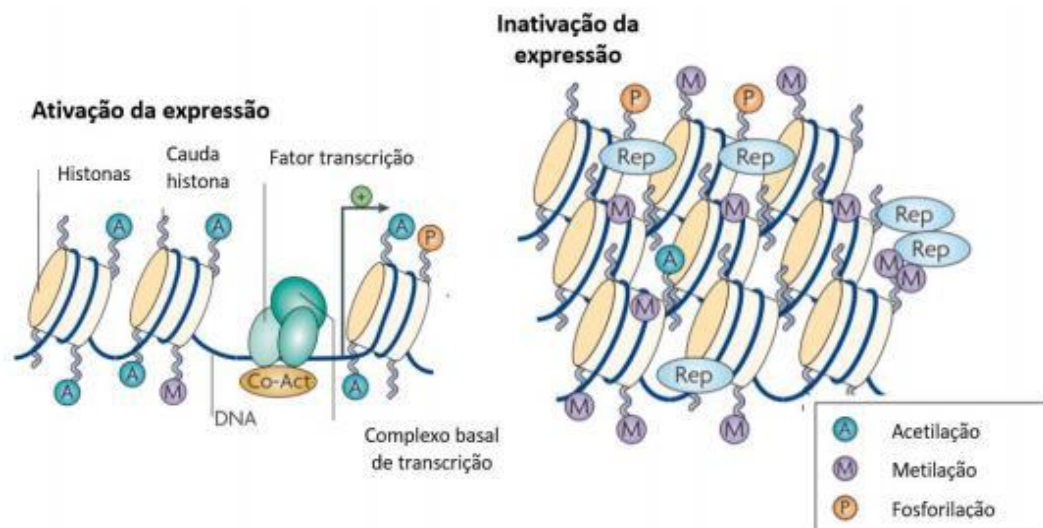
Além disso, os principais mecanismos que envolvem as modificações na expressão dos genes estão relacionados à metilação do DNA no silenciamento gênico, as modificações nas histonas acetilação e desacetilação, remodelação da cromatina, fosforilação etc. (MILAGRO et al., 2013).

Sabe-se que o DNA é suscetível a uma única modificação nomeada metilação, esta reação é catalisada por enzimas denominadas DNA metiltransferases (DNMTs). A metilação ocorre preferencialmente nas chamadas ilhas citosina fosfato guanina (CpG), regiões do DNA com grande número de resíduos de Citosina e Guanina adjacentes localizados na região promotora de vários genes (STRAHL; ALLIS, 2000).

Ao que se refere aos processos que ocasionam alterações nas histonas, pode-se incluir as modificações como acetilação, fosforilação, desacetilação e ubiquitinação. Uma vez que as histonas são modificadas, podem remodelar a cromatina tornando-a mais ou menos compacta, o que influencia no processo de transcrição gênica e que tem sido reconhecido como “o código das histonas” (STRAHL; ALLIS, 2000).

Dentre todos estes processos que causam alterações nas histonas, a acetilação e a desacetilação de histonas têm recebido destaque. O estado dinâmico de acetilação e desacetilação de histonas é regulado por dois grupos de enzimas: as histonas acetiltransferases (HATs) e as histonas desacetilases (HDACs) respectivamente. A HAT catalisa a adição do grupo acetil da molécula doadora acetil-coenzima A (acetil-CoA) e as lisinas (K) na cauda N-terminal das histonas, o que neutraliza a carga positiva das extremidades dessas proteínas, enfraquecendo as interações eletrostáticas com o DNA carregado negativamente (WAGGONER, 2007). Tal processo causa o relaxamento da estrutura da cromatina, tornando-a mais descompactada e facilitando a ação de fatores transcricionais (YOO; JONES, 2006). Já, as HDACs promovem a desacetilação das histonas, removendo o resíduo acetil da cauda da histona. Tal modulação torna a estrutura da cromatina mais compacta e densa, contribuindo para o silenciamento gênico (KHAN; THANGUE, 2008). As histonas sofrem diversas modificações na sua cauda N-terminal, na figura 2 podemos observar uma ilustração das alterações pelas quais são acometidas.

**Figura 2.** Representação dos processos de modificações de histonas na ativação e inativação de genes.



Fonte: TSANKOVA et al.,(2007).

## 5.2. Epigenética versus nutrigenômica e nutrigenética

Existem outros dois campos da genética que fazem parte da Genômica Nutricional, que no sentido mais amplo, aprimoram estruturas para agregar diferentes estudos às ciências da alimentação e nutrição. A exploração dessas informações genômicas, permite a aquisição de novos conhecimentos, com o objetivo de obter um melhor entendimento das interações entre nutrientes e genes. Dependendo do genótipo, pode-se desenvolver estratégias nutricionais personalizadas para otimizar a saúde e a prevenção de doenças (SANTOS, 2010). Os conceitos nutrigenômica e nutrigenética estão associados, porém apresentam uma percepção diferente quanto à relação entre genes e dieta.

A nutrigenômica pretende designar a influência dos nutrientes sobre o genoma humano, sendo que ela é uma base para a compreensão da atividade biológica dos componentes dietéticos, favorecendo na descoberta de novas abordagens terapêuticas para vários tipos de doenças (FERGUSON et al., 2007). Sendo que um dos fatores importantes na nutrigenômica é a forma como as células correspondem à disponibilidade de nutrientes e a adaptação a sua deficiência, acometendo a informação gênica.

Por outro lado, a nutrigenética visa à compreensão de como a formação genética de um indivíduo conduz sua resposta a alimentação. Dessa maneira, esta temática visa estudar o efeito da variação genética na relação entre dietas e doenças, entrelaçando a verificação,

caracterização de diversos genes associados a respostas distintas aos nutrientes (VALENTE et al., 2014).

Estes dois pilares tem sido a representação mais atual na ciência da nutrição, pois ambos definem o efeito da variação genética na resposta da dieta e o papel dos nutrientes e dos compostos bioativos dos alimentos na expressão gênica. Fenech et al. (2011) traz em sua literatura uma representação de 3 fatores centrais que atestam que nutrigenética e a nutrigenômica são consideradas para a ciência importante. Primeiro, existe uma grande diversidade no genoma herdado entre grupos étnicos e indivíduos, o que afeta a biodisponibilidade e o metabolismo dos nutrientes. Segundo, as pessoas diferem bastante na disponibilidade e escolhas de alimentos/nutrientes, dependendo das diferenças culturais, econômicas, geográficas e de percepção do paladar. Terceira refere-se à desnutrição (deficiência ou excesso), que pode afetar a expressão gênica e a estabilidade do genoma; levando a mutações na sequência gênica ou no nível cromossômico que podem causar dosagem anormal dos genes e expressão gênica, levando a fenótipos adversos durante os vários estágios da vida.

A epigenética por sua vez, trata-se dos processos que regulam como e quando certos genes são ativados e desativados, visto que esta ferramenta está associada com o ambiente, sendo a dieta um fator externo que isoladamente ou por interação com outros fatores ambientais, pode causar alterações epigenéticas ativando ou desativando certos genes. O epigenoma que é herdável é modificável pela dieta, pois alguns constituintes presentes nos alimentos são capazes de modificar a forma de expressão dos genes (FENECH et al., 2011).

### **5.3. Epigenética e nutrição materna**

Diversos estudos têm salientado como sistemas celulares são alterados ao interagir com o ambiente, gerando características específicas que perpetuem em respostas comportamentais ao longo da vida do indivíduo.

Estudo realizado na Holanda envolveu 120 indivíduos sendo 60 mães e filhos, contendo idade média de 17 meses. A partir do DNA extraído do sangue periférico foi observado que as crianças amamentadas pelas mães tiveram níveis reduzidos na metilação do gene que codifica a leptina, sendo este hormônio responsável pela saciedade (OBERMANN et al., 2013). Isso resulta em níveis circulantes mais elevados de leptina em indivíduos amamentados, esclarecendo a associação contrária entre amamentação e

obesidade evidenciada por estudos epidemiológicos (HORTA; LORET; VICTORA, 2015).

Ao que se refere aos estudos em modelos animais, por exemplo, foi observado em camundongos que uma dieta hipoprotéica durante o período de gestação causa modificações na expressão gênica do microRNA (miRNA) e diferentes padrões de metilação de DNA no cérebro da prole, resultando em desordens no sistema renina-angiotensina-aldosterona que está envolvido na regulação da pressão arterial (GOYAL et al., 2010).

Existem evidências que mencionam que a exposição a uma dieta rica em gordura ocasiona mecanismos epigenéticos específicos no genoma fetal (HEERWAGEN et al., 2010). Primatas, submetidas ao consumo crônico materno a este tipo de dieta apresentaram um aumento da acetilação de histona 3 lisina 14 (H3K14), histona 3 lisina 9 (H3K9) e histona 3 lisina 18 (H3K18), juntamente com aumento da dimetilação de H3K9 e trimetilação de H3K9 e histona 3 lisina 27 (H3K27) em amostras de tecido hepático fetal. E como consequência a essa alteração apontaram a elevação nos níveis de triglicerídeos e doença hepática gordurosa não alcoólica (AAGAARD et al., 2009).

Há indícios de que alguns nutrientes relacionados à disponibilidade de grupamentos metil, como vitaminas B12, B6, B2, a colina, a betaína e a metionina demonstraram influenciar o estado epigenético. Quando há redução desses nutrientes na dieta materna há propensão direta na expressão gênica como também no fenótipo da criança. Na fase adulta, a prole apresentou maior peso e maior percentual de gordura, sendo acompanhados de resistência insulínica e de pressão arterial elevada. A redução desses micronutrientes leva à redução da metilação de duas regiões do DNA de forma gênero-dependente, ou seja, na região do receptor IGF-2 em meninas e gene traplocus 2 (GTL-2) em meninos. Ambos os genes desempenham um papel importante na monitoração da glicose sanguínea e no crescimento (COOPER et al., 2012).

Outro fator externo que ocasiona implicações capazes de promover modulações epigenéticas durante o período pré-natal é o álcool, pois esta substância está relacionada com microcefalia, alterações no número de células e alterações no controle do comportamento na fase adulta (YOUNG et al., 2014).

#### **5.4. Epigenética nos distúrbios endócrinos: obesidade, diabetes e dislipidemias**

De acordo com o que Steemburgo et al. (2009), trazem em sua literatura muitas doenças crônicas como: obesidade, diabetes mellitus, dislipidemias, desordens

cardiovasculares e câncer, têm sua patogênese relacionada a fatores ambientais e genéticos. A exposição aos fatores externos como a dieta contribuem de forma significativa no agravo dessas patologias. Como também, os componentes presentes nos alimentos podem ter efeito modulador dos fenótipos dependentes da variação genética, efeito este considerado como interação entre gene e nutriente.

A obesidade trata-se de uma patologia multifatorial resultante de um balanço energético positivo crônico determinado pela interação entre fatores genéticos e ambientais (BACKHED, 2009). Alguns estudos em humanos ressaltaram fortes evidências de que a obesidade materna durante a gestação é uma grande aliada para desencadear esta condição clínica aos seus descendentes (GUÉNARD et al., 2013). Estudos com modelos animais de manipulação dietética durante a gestação e lactação em modelos na subnutrição ou no excesso de consumo alimentar, atestaram que a obesidade pode ser propagada através de diversas gerações entre linhas maternas ou paternas através de mecanismos epigenéticos (PARLEE; MACDOUGALD, 2014; CASTRO, 2016). Desta forma, um ambiente obesogênico durante os períodos uterinos ou de lactação podem estar associados ao desenvolvimento futuro da obesidade, propondo que tanto a nutrição materna quanto a paterna ou um estilo de vida perinatal inadequado pode estar interligado a programação gênica do feto/recém-nascido.

Huypens et al. (2016) trazem em seu estudo um modelo de fertilização *in vitro* onde verificou-se que para garantir a herança exclusiva através de gametas, demonstraram que a dieta hiperlipídica parental tornou a progênie mais passível a desenvolver obesidade e diabetes. Sabe-se que a nutrição não auxilia de forma isolada no desenvolvimento desta patologia, mas também outros fatores ambientais como o sedentarismo contribui para uma fonte de diferenças peculiares no desenvolvimento da obesidade e de outras doenças metabólicas (LUTTNER et al., 2013).

Neste contexto, o nocaute genético da desmetilase H3K9 (proteína que contém o domínio C de jumonji (Jhdm2a)), demonstrado por Tateishi et al. (2009) elevou a suscetibilidade dos ratos à gênese da obesidade, devido a diminuição na expressão do receptor ativado por peroxissomo  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) nos músculos esqueléticos e na gordura marrom. Constatou-se que a irregularidade de Jhdm2a levou à distribuição anormal de gordura e hiperlipidemia.

Dick et al. (2014), mencionaram que um aumento na metilação no locus HIF3A está associado ao aumento do IMC em adultos, tanto no sangue quanto no tecido adiposo. Apesar desta evidência, os autores notaram uma correlação inversa significativa entre a

metilação e a expressão gênica de HIF3A no tecido adiposo, fornecendo suporte adicional ao papel das vias induzíveis por fatores de transcrição por hipóxia na obesidade.

Estudo realizado por Davegardh et al. (2017) , referente à metilação do DNA baseada em arranjo e a expressão gênica foram investigadas em células-tronco musculares de indivíduos obesos e não obesos antes e após a diferenciação celular. A metilação de 147.161 locais CpG foi significativamente alterada durante a diferenciação de mioblastos para miotubos em obesos, em contrapartida 39.572 locais em indivíduos não obesos. Tais modificações epigenéticas foram observadas nos genes MECP2 (é dispensável nas células-tronco, mas é essencial para o desenvolvimento embrionário), IL18 (a proteína codificada para esse gene é uma citocina pró-inflamatória), ENHO (envolvido na regulação da glicose e metabolismo lipídico) e PLCB1 (a proteína que codifica esse gene catalisa reações lipídicas), bem como em genes de vias envolvidas na resposta imune. Além disso, esses achados fornecem uma explicação de como a obesidade pode prejudicar a miogênese (formação de tecido muscular), e assim, afetar a regeneração e a função muscular.

Outra patologia que está devidamente associada à obesidade é o Diabetes Mellitus (DM) que é caracterizada pela elevação dos níveis de glicose sanguínea com distúrbios associados ao metabolismo de lipídeos e proteínas. A hiperglicemia pode estar associada deficiência absoluta ou relativa da secreção de insulina ou da sua ação, ou mesmo de ambas as anormalidades em conjunto. Entre os tipos de diabetes, destaca-se o DM2, que representa cerca de 90% dos casos, a qual é acometida devido à presença de alguns fatores como: idade, gênero, peso corporal e fatores ambientais, como alimentação e atividade física (DEUS; CONCEIÇÃO, 2012).

Cooper & El-Osta (2010) abordam que no Diabetes tipo I há uma redução da expressão do gene HDAC e um aumento da dimetilação em H3K4 em linfócitos, ambos explicam que esta ocorrência pode estar relacionada com a resposta imune alterada dessas células ao destruírem as células  $\beta$  produtoras de insulina no pâncreas (COOPER; EL-OSTA, 2010).

Estudo realizado por Yonamine (2017), demonstrou que a repressão do gene Slc2a4 que codifica o transportador de glicose GLUT 4 no músculo esquelético, e que esta alteração é observada no DM tipo I e II. Esta repressão gênica associa-se a regulações epigenéticas onde ocorre redução de acetilação na histona H3, processo este envolvido no DM tipo I, como também ocorre um aumento de trimetilação na histona H3 em ambos os tipos de diabetes.

Neste contexto, em modelos animais com DM tipo II foi observado que a maior expressão gênica de DNMT1 em estágios mais avançados de DM promoveu uma maior metilação da região promotora do gene codificante do receptor tirosina fosfato do tipo delta (PTPRD), sendo este um receptor envolvido na sinalização de insulina, salienta-se que a progressão desta patologia pode estar relacionada à hipermetilação do promotor PTPRD pela DNMT1 (CHEN, et al., 2015).

Williams & Schalinske (2012) realizaram estudo com ratos Zucker portadores de DM2, no qual analisaram o sangue e os tecidos avaliando a relação ao grupo metil e metabolismo da homocisteína, incluindo a metilação do DNA. Constataram que ocorreu hipermetilação do DNA no fígado destes animais.

Em relação às doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) podemos enquadrar a este grupo as dislipidemias, caracterizada como um distúrbio no metabolismo das lipoproteínas representado pelo aumento do colesterol total, da lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos e diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL), sendo desenvolvidas de acordo com a exposição a fatores genéticos e/ou ambientais (NOBRE; LAMOUNIER; FRANCESCHINI, 2013).

Estudo realizado em modelos animais avaliou a relação entre dislipidemia materna e aceleração da idade placentária, uma medida de envelhecimento epigenético derivada da diferença entre a idade de metilação do DNA e a idade gestacional cronológica. Verificaram que o LDL obteve um aumento com o envelhecimento em adultos, enquanto o HDL diminuiu com o envelhecimento. A desregulação lipídica aumenta o envelhecimento através da peroxidação lipídica no DNA devido ao estresse oxidativo. Os autores também descobriram que o envelhecimento epigenético no sangue é positivamente associado aos níveis circulantes de triglicerídeos e síndrome metabólica (SHRESTHA; WORKALEMAHU; TEKOLA-AYELE, 2019).

### **5.5. Epigenética na *endurance* de exercícios**

O exercício físico tem sido um grande modulador epigenético, atuando em alguns componentes do corpo como sangue periférico, músculo, encéfalo, tanto em modelos experimentais quanto em estudos clínicos.

Estudo elaborado com camundongos machos adolescentes (linhagem C57BL/6), onde se estabeleceu um protocolo de exercício físico voluntário (livre acesso à roda de corrida durante uma semana) observando-se que aumentou significativamente a expressão hipocampal de genes associados com o aprimoramento da função cerebral. Observou-se



grande relevância no fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma molécula que exerce papel crucial nos processos de memória e aprendizagem além de promover a plasticidade sináptica, neurogênese, crescimento e maturação neuronal (ABEL; RISSMAN, 2013). Outra constatação foi que a expressão do gene BDNF em relação ao exercício físico, envolve tanto a modulação de marcadores de acetilação de histonas quanto de metilação do DNA.

Um grupo de pesquisadores investigou o efeito do exercício físico sobre a saúde mental em camundongos adultos jovens (linhagem C57BL/6), com um protocolo de exercício físico voluntário (livre acesso em roda de corrida durante quatro semanas) sobre parâmetros de ansiedade, expressão do receptor de glicocorticóide Nrc1-1F, níveis de metilação de DNA no hipocampo. Posteriormente os autores observaram uma elevação na expressão hipocampal de Nrc1-1F, contudo, os níveis de metilação de DNA permaneceram estáveis (PAN et al., 2015). Desta forma, sugere-se a adição de outros marcadores epigenéticos, como parâmetros de acetilação de histonas, com os efeitos ansiolíticos e de redução de estresse promovidos pela prática de exercício físico.

Outra pesquisa elaborada com camundongos adultos machos (linhagem C57BL/6J) abordou os efeitos ansiolíticos e antidepressivos em resposta a um protocolo voluntário de livre acesso à roda de corrida durante 6 meses. Observou-se que os animais exercitados alcançaram um aumento bastante expressivo do gene BDNF em hipocampo quando comparados ao grupo controle e de acordo com os autores, isto deve-se ao decréscimo na expressão da histona H2A (AGUIAR et al., 2014).

Lovatel et al. (2013) realizaram um protocolo crônico de exercício forçado (corrida em esteira ergométrica durante 14 dias, com sessões de 20 minutos/dia) impulsionando a uma elevação dos níveis globais de acetilação da histona H4 no hipocampo de ratos Wistar adultos velhos 1 hora após a última sessão. Um fator observado é que este mesmo protocolo quando executado em um grupo adulto jovem em nenhum dos tempos avaliados (1 hora, 18 horas, 3 e 7 dias após a última sessão) não obteve efeito sobre este marcador genético. Os autores discutem que este estado de hiperacetilação da histona H4 está associado, pelo menos em parte, com o aprimoramento das funções cognitivas em resposta ao exercício físico durante o processo de envelhecimento uma vez que esse marcador apresentou correlação positiva com a melhora da performance da memória observada no estudo após o treino.

Estudo envolvendo ratos Wistar machos adultos jovens e envelhecidos foram submetidos a um protocolo de exercício físico (corrida em esteira ergométrica durante 20

minutos) com o mesmo protocolo citado no estudo acima. Após o término dos treinos avaliou-se o conteúdo hipocampal das enzimas DNMT1 (responsável pela manutenção de metilação após a replicação do DNA), DNMT3B (essencial para o estabelecimento de padrões de metilação do DNA durante o desenvolvimento) e os níveis globais de metilação da H3K9 em diferentes tempos: 1 e 18 horas após a última sessão. Como resultado os autores observaram que os ratos jovens exercitados obtiveram uma decaída no conteúdo de ambas as enzimas DNMT1 e DNMT3B. Já na avaliação dos ratos envelhecidos em nenhum dos tempos esses marcadores foram alterados. Os autores descrevem também que este protocolo de exercício não modificou o conteúdo de DNMT1 e DNMT3B no hipocampo de ratos adultos jovens e envelhecidos, sugerindo uma adaptação desses aos marcadores, independentemente da idade (ELSNER et al., 2013).

### **5.6. Epigenética estresse oxidativo e dieta antioxidante**

Estudos que englobam o papel nutricional geralmente estão focados na quantidade adequada de nutrientes para prevenir deficiências e promover a saúde humana. A ocorrência do estresse oxidativo pode vir a ocasionar danos irreversíveis até a morte celular. Uma dieta com propriedades antioxidantes visa estabelecer o controle de doenças associadas ao acúmulo de radicais livres (POMPELLA, 1997).

Os estudos sobre esta dieta têm ressaltado principalmente que o uso de nutrientes isolados como as vitaminas C, E e A, os flavonóides, curcumina, a clorofilina e carotenóides auxiliam no combate contra doenças (STAVRIC, 1994). Por exemplo, a genisteína uma isoflavona pertencente ao grupo dos flavonóides é encontrada em diversas plantas como feijão fava e soja, esta substância demonstrou propriedades antitumorais e antiangiogênica em vários tipos de câncer (BARNES, 1995). Um potencial mecanismo que recebeu atenção está relacionado no envolvimento deste composto na regulação da transcrição gênica ou silenciamento através de modulações epigenéticas como metilação de DNA ou modificações na cromatina. A genisteína em células de câncer de próstata induziu a expressão de alguns genes supressores tumorais de reparo do DNA. Há ainda inclusão em eventos de hipometilação de regiões promotoras e hiperacetilação das histonas H3 e H4 em sítios de início de transcrição, resultando na indução da apoptose (LI; TOLLEFSBOL, 2010).

Outro estudo, demonstrou que a curcumina (pigmento amarelo presente no açafrão-da-Índia), é relacionada com múltiplas atividades benéficas como propriedade anti-inflamatória, antiangiogênica, cicatrizante, antioxidante e antitumoral. Alguns achados, em

modelos animais e em humanos, demonstraram que este composto é seguro mesmo em altas doses, porém sua solubilidade e biodisponibilidade são obstáculos para seu uso terapêutico (SHISHODI; CHATURVEDI; AGGARWAL, 2007). Há evidências de que a ação quimiopreventiva da curcumina esteja associada à atividade hipometiladora do DNA. Estudos apontam sua atividade inibitória em enzimas epigenéticas, (HDACs e HATs) em linhagens tumorais. A curcumina reverteu o efeito pró-inflamatório de condições hiperglicêmicas em monócitos humanos modulando mecanismos epigenéticos, especificamente reduziu a atividade da HAT e induziu a HDAC2 (YUN; JIALAL; DEVARAJ, 2011).

A aplicação de fisetina, luteolina e sua combinação apresentaram redução significativa da atividade da HATs, (um conhecido coativador de NF- $\kappa$ B), inibiu a produção de espécies reativas de oxigênio e expressões ativadas de sirtuína (SIRT) 1 e (FOXO3a). Kim et al. (2014), investigaram os efeitos da luteolina na secreção pró-inflamatória de citocinas e sua regulação epigenética subjacente em monócitos humanos induzidos por glicose onde os tratamentos combinados com os dois fitoquímicos originaram a inibição da síntese de citocinas induzidas pela condição hiperglicêmica em monócitos, através de alterações epigenéticas relacionadas à ativação do NF- $\kappa$ B. Já regulamentado para terapia o uso combinado de luteolina e fisetina como tratamento alternativo à prevenção de diabetes e suas complicações.

A epicatequina (EC), o principal flavonóide do cacau, exibe efeitos anti-inflamatórios e antidiabéticos quando em condições de hiperglicemia. Um estudo realizado por Cordeiro et al. (2017), que avaliou células monocíticas humanas (células THP-1) incubadas com EC (5  $\mu$ M). Verificou que a EC atenuou a diminuição da dimetilação de H3K9 desencadeada por HG (hiperglicemia) como também reduziu significativamente os níveis de HDAC4 aprimorados por hiperglicemia e a liberação de TNF- $\alpha$ , respectivamente.

### **5.7. Epigenética perspectivas para o futuro**

Ao observar todas as ilustrações descritas acerca do papel da epigenética no campo da Nutrição, percebe-se que a alimentação é primordial na busca por qualidade de vida e prevenção de doenças. Auxilia, na manutenção do organismo para que permaneça saudável e equilibrado, uma vez que os nutrientes presentes nos alimentos interagem com os genes, modulando sua expressão desde a fase uterina até a vida adulta.

No presente trabalho foram citados diversos estudos que demonstraram a importância dos fatores ambientais na expressão gênica e a interação entre gene e ambiente

que pode ser aprimorada mediante intervenções que objetivam a eficiência com base no perfil genético de cada indivíduo. Tal medida deve ser adotada com os devidos cuidados a fim de evitar custos excessivos e reações adversas indesejadas.

Vejam os que Valente et al. (2014) cita em seu trabalho que nossas escolhas nutricionais representam ferramentas importantíssimas na modulação do nosso perfil epigenético e consequentes reflexos na nossa qualidade de vida, que inclusive, são reflexos nas próximas gerações. Pan et al. (2015) descreve que os hábitos relacionados à qualidade de vida dependem de nós mesmo, sugerindo que a alimentação e o exercício físico podem influenciar, por exemplo, nos níveis de metilação de DNA.

A identificação dos mecanismos epigenéticos facilitará a elaboração de tratamentos precisos para várias doenças, podendo ainda facilitar a sua prevenção. Espera-se que haja uma maior elucidação sobre o tema em questão, uma vez que os hábitos de vida e também a qualidade de vida estão diretamente ligados à expressão gênica.

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Neste trabalho foi apresentada uma revisão bibliográfica referente à epigenética e suas aplicações situadas ao campo da nutrição, a qual é uma ciência que tem apresentado inúmeros estudos os quais têm sido executados nos últimos anos, principalmente por demonstrar de forma explícita que os fatores epigenéticos estão associados aos fatores externos, sendo a dieta um deles.

Todos achados encontrados na literatura ilustram o grande processo de evolução frente à herança genética e uma visão mais ampla da dieta, pois nossas escolhas nutricionais representam ferramentas de suma importância na modulação do nosso perfil epigenético e consequentemente designará a nossa qualidade de vida, capaz de passar sobre as gerações. Assim é de suma importância que este conhecimento seja ampliado e que a qualidade nutricional não seja menosprezada frente à praticidade e facilidade de alternativas oferecidas frequentemente em nosso dia-a-dia.

Nesse sentido, esta revisão procurou concentrar conhecimentos da literatura relacionados aos mecanismos epigenéticos, nutrição, genômica nutricional, doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), exercício físico, estresse oxidativo e dieta antioxidante e as perspectivas dessa ciência para o futuro. Este trabalho propõe uma maior compreensão sobre este campo fascinante da ciência.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AAGAARD, T. K.M. et al. Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure: maternal diet modifies the primate fetal epigenome. **J Mol Endocrinol** 41, 91-102 (2009).

ABEL, J.L, RISSMAN E.F. Running-induced epigenetic and gene expression changes in the adolescent brain. **Int J Dev Neurosci** 31 (6):382-390 (2013).

AGUIAR, A.S J. et al. Effects of exercise on mitochondrial function, neuroplasticity and anxiety-depressive behavior of mice. **Neurosci.** 20;271:56-63, 2014.

BACKHED F. Changes in intestinal microflora in obesity: cause or consequence? **J Pediatr Gastroent Nutr**, Warsaw, v.48, p. 56- 57, 2009.

CASTRO B.T. et al. High-fat diet reprograms the epigenome of rat spermatozoa and transgenerationally affects metabolism of the offspring. **Mol. Metab**, 5: 184–197, 2016.

CHEN, Y.T. et al. PTPRD silencing by DNA hypermethylation decreases insulin receptor signaling and leads to type 2 diabetes. **Oncotarget**, v. 6, n. 15, p. 12997, 2015.

CLAYCOMBE, K. J. et al. Decreased beige adipocyte number and mitochondrial respiration coincide with increased histone methyl transferase (G9a) and reduced FGF21 gene expression in Sprague–Dawley rats fed prenatal low protein and postnatal high-fat diets. **J Nutr Biochem**, v. 31, p. 113-121, 2016.

COOPER, M.E.; EL- OSTA. A; Epigenetics: mechanisms and implications for diabetic complications. **Circulation research**, v. 107, n. 12, p. 1403-1413, 2010.

COOPER, W.N. et al. DNA methylation profiling at imprinted loci after periconceptional micronutrient supplementation in humans: results of a pilot randomized controlled trial. **Faseb j** 26, 1782-90 (2012).

CORDERO, H. et al. Epicatechin attenuates high-glucose-induced inflammation by epigenetic modulation in human monocytes. **Euro j nutr**, v. 56, n. 3, p. 1369-1373, 2017.

DAVEGARDH, C. et al. Abnormal epigenetic changes during differentiation of human skeletal muscle stem cells from obese subjects. **BMC Med.** 2017;15:39.

DEUS, K. J.; CONCEIÇÃO, R. S. Diabetes mellitus tipo 2 – a relação genética – nutrientes. Artigo de Revisão. **Rev. Bras. Alimentação. Nutrição**, São Paulo, SP, v.37, n.2, p. 199 – 214, ago. 2012.

DICK, K.J. et al. DNA methylation and body-mass index: a genome-wide analysis. **Lancet.** 2014;383(9933):1990–1998.

ELSNER, V.R et al. Exercise induces age-dependent changes on epigenetic parameters in rat hippocampus: a preliminary study. **Exp Gerontol.** 48(2):136-9, 2013.

ENNIS, C. Epigenetics 101: a beginner's guide to explaining everything. **The Guardian**, v. 25, 2014.

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. v4,p. 69-89, 2011.

FERGUSON, L.R. et al. Nutrigenomics and gut health. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v 2, p. 1-6, 2007.

GOYAL, R. et al. Brain reninangiotensin system: fetal epigenetic programming by maternal protein restriction during pregnancy. **Reprod Sci**17, 227-38 (2010).

GUÉNARD, F. et al. Differential methylation in glucoregulatory genes of offspring born before vs. after maternal gastrointestinal bypass surgery. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 110: 11439–11444, 2013.

HEERWAGEN, M.J. et al. **Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil**. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*299, R711-22 (2010).

HORTA, B. L., LORET M.C, VICTORA C.G. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Acta Paediatr** 2015;104(467):30-7.

HUYPENS, P. et al. Epigenetic germline inheritance of diet-induced obesity and insulin resistance. **Nat Gen**, 2016.

JIA, H. et al. The Effects of Pharmacological Inhibition of Histone Deacetylase 3 (HDAC3) in Huntington's Disease Mice. **Plos One**, v. 31, p. 1-14, 2016.

KABRA, D. J. et al. Hypothalamic leptin action is mediated by histone deacetylase 5. **Nature Communications**, p.1-12,7:10782, 2016.

KHAN, L. A., THANGUE N.B. Drug Insight: histone deacetylase inhibitor-based therapies for cutaneous T-cell lymphomas. **Nature Clinical Practice Oncology**.2008;5(12):714-26.

KIM, H. J., LEE, W., YUN, J.M. Luteolin Inhibits Hyperglycemia-Induced Proinflammatory Cytokine Production and Its Epigenetic Mechanism in Human Monocytes. **Phytotherapy research**, v. 28, n. 9, p. 1383-1391, 2014.

KOUZARIDES, T. Chromatin modifications and their function. **Cell**.2007;128 (4):693-705.

LI, Y; TOLLEFSBOL, T.O. Impact on DNA methylation in cancer prevention and therapy by bioactive dietary components. **Curr Med Chem**. 17, 2141-51 (2010).

LOVATEL, G.A et al. Treadmill exercise induces age-related changes in aversive memory, neuroinflammatory and epigenetic processes in the rat hippocampus. **Neurobiol Learn Mem**. 101:94-102, 2013.

LUNDH, M. et al. Histone deacetylase 3 inhibition improves glycaemia and insulin secretion in obese diabetic rats. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, 2015.

LUTTMER, R. et al. Metabolic syndrome components are associated with DNAhypomethylation. **Obes Res Clin Pract**, 7: e106-e115, 2013.

MILAGRO, F. I. et al. Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: progresses and perspectives. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 34, n.4, p. 782-812, 2013.

NOBRE, L.N; LAMOUNIER, J.A; FRANCESCHINI, S.C.C. Sociodemographic, anthropometric and dietary determinants of dyslipidemia in preschoolers. **J Pediatr** 2013; 89(5):462-469.

OBERMANN, B. S.A.et al. Duration of breastfeeding and gender are associated with methylation of the LEPTIN gene in very young children. **Pediatr Res** 2013;74(3):344-9.

PAN, V. A. et al. Impact of voluntary exercise and housing conditions on hippocampal glucocorticoid receptor, miR-124 and anxiety. **Mol Brain**. 2;8:40, 2015.

PARLEE, S.D; MACDOUGALD, O.A. Maternal nutrition and risk of obesity in offspring: the Trojan horse of developmental plasticity. **Biochim. Biophys. Acta**, 1842: 495–506, 2014.

PARK, J. H. et al. Epigenetic modification by dietary factors: Implications in metabolic syndrome. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 54, p. 58-70, 2017.

POMPELLA, A. Biochemistry and histochemistry of oxidant stress and lipid peroxidation. **International Journal of Vitamin and Nutrition Research**, Bern, v.67, n.5, p.289-297, 1997.

SANTOS, A. R. **Metodologia científica: a construção do conhecimento**. 4.ed. Rio de Janeiro, RJ: DP&A, p. 144, 2001.

SIMOPOULOS, A.P. Nutrigenética / nutrigenômica. **Annu Rev Public Health** 2010; 31: 53– 68.

SHARMA, S.; TALIYAN, R.; RAMAGIRI, S. Histone Deacetylase Inhibitor, Trichostatin A, Improves Learning and Memory in High-Fat Diet-Induced Cognitive Deficits in Mice. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 56, p. 1-11, 2015.

SHISHODIA, S; CHATURVEDI, M.M; AGGARWAL, B.B. Role of curcumin in cancertherapy. **Curr Probl Cancer**. 31, 243-305 (2007).

SHRESTHA, D. et al. Maternal dyslipidemia during early pregnancy and epigenetic aging of the placenta. **Epigenetics**, n. just-accepted, 2019.

STEEMBURGO, T. et al., J.A. Interação entre gene e nutriente e sua associação à obesidade e ao diabetes melito. **Arq. Bras. Endocrinol. Met**, Porto Alegre, RS, v.53, n.5, p. 497 – 508, jun. 2009.

STRAHL, B.D; ALLIS, C.D. The language of covalent histone modifications. **Nature**. 2000;403(6765):41-5.

STAVRIC, B. Antimutagens and anticarcinogens in foods. **Food Chemical Toxicology, Oxford**, v.32, n.1, p.79-90, 1994.

TANG W. Y, HO S. M. Epigenetic reprogramming and imprinting in origins of disease. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 8, p. 82 – 173, 2007.

TATEISHI K. et al. Role of Jhdm2a in regulating metabolic gene expression and obesity resistance. **Nature**. 2009;458:757–61

TSANKOVA, N. et al. Regulação epigenética em transtornos psiquiátricos. **Nature Reviews Neuroscience** , v. 8, n. 5, p. 355, 2007.

VALENTE, M. A. S. et al. Nutrigenômica/nutrigenética na elucidação das doenças crônicas. **HU. Revista**, Juiz de Fora, MG, v. 40, n.3 e 4, p. 239 – 248, dez. 2014.

WADDINGTON, C. H. Canalization of development and the inheritance of acquired characters. **Nature**, v.150, p. 563-565, 1942.

WAGGONER D. Mechanisms of disease: epigenesis. **Seminars in pediatric neurology**; 2007.

WEINHOLD, B. Epigenetics: The science of change. **Environ Health Perspect**, 114(3): A160-A167, 2006.

WELLEN, K. E., HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation, stress, and diabetes. **Journal of Clinical Investigation**, v.115, p. 1111–1119, 2005.

WILLIAMS, K. T., SCHALINSKE, K. L. Tissue-specific alterations of methyl group metabolism with DNA hypermethylation in the Zucker (type 2) diabetic fatty rat. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 28, n. 2, p. 123-131, 2012.

YONAMINE, C. Y. **O Diabetes Mellitus induz alterações epigenéticas no gene Slc2a4 em músculo esquelético que se relacionam com a repressão do gene, e que podem ser revertidas pela insulino terapia ou pelo resveratrol**; (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo), 2017.

YOO C.B., JONES P.A. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. **Nature reviews Drug discovery**. 2006; 5(1):37-50.

YOUNG, J.K. et al. Nutrition implications for fetal alcohol spectrum disorder. **Adv Nutr**5, 675-92 (2014).

YUN, J. M., JIALAL, I; DEVARAJ, S. Epigenetic regulation of high glucose induced proinflammatory cytokine production in monocytes by curcumin. **JNutr Biochem**. 22, 450-8 (2011).