

## INFLUÊNCIA DE INTERAÇÕES ENTRE GENE-AMBIENTE SOBRE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E NUTRIÇÃO

LUZ, Carlos Syllas Monteiro<sup>1\*</sup>  
SENA, Luciano Silva<sup>1</sup>  
FONSECA, Wéverton José Lima<sup>2</sup>  
SOUSA, Gíto Ghiarone Terto e<sup>2</sup>  
ABREU, Bueno da Silva<sup>3</sup>  
FONSECA, Wéverson Lima<sup>4</sup>  
RODRIGUES, Wangra Maria Folha<sup>5</sup>  
FARIAS, Leonardo Atta<sup>6</sup>  
SANTOS, Karina Rodrigues dos<sup>7</sup>  
SOUSA JÚNIOR, Severino Cavalcante de<sup>7</sup>

Recebido em: 2015.05.04

Aprovado em: 2015.10.17

ISSUE DOI: 10.3738/1982.2278.1477

**RESUMO:** O súbito aparecimento de doenças cardiovasculares é um importante problema de saúde pública, com isso objetivou-se com esta revisão de literatura estudar as influências de interações gene-ambiente sobre a presença de doenças cardiovasculares e nutrição. Existem evidências que demonstram claramente um certo número de interações entre gene e ambiente. Estudos sobre epigenética descrevem os mecanismos que permitem que as células respondam rapidamente às mudanças ambientais e estabeleçam uma ligação entre genes e ambiente, com isso foi avaliado a associação do polimorfismo-514C/T com medidas de metabolismo de lipoproteína de alta densidade colesterol (LAD-C) que depende da quantidade e do tipo de gordura consumida. A apolipoproteína (Apo) AI é um componente chave da lipoproteína de alta densidade (LAD). O termo nutrigenômica diz respeito à avaliação do genoma completo dos efeitos de fatores dietéticos. As doenças cardiovasculares recebem influência da interação gene-ambiente no qual são avaliados os riscos de doenças cardiovasculares e também identificar variações genéticas associadas aos nutrientes dos alimentos.

**Palavras-chaves:** Epigenética. Apolipoproteína. Nutrigenômica. Dieta

## INTERACTIONS BETWEEN GENE-ENVIRONMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES AND NUTRITION

**SUMMARY:** The sudden appearance of cardiovascular disease is a major public health problem, with this objective with literature review is to study the influence of gene-environment interactions on the presence of cardiovascular disease and nutrition. There is evidence which clearly demonstrate a number of interactions between gene and environment. Studies describe the epigenetic mechanisms that allow cells to respond quickly to environmental changes and to establish a link between genes and environment, thus was evaluated the association of the polymorphism-514C/T with high-density lipoprotein cholesterol metabolism measures (HDL- C) which depends on the amount and type of fat consumed. Apolipoprotein (Apo) AI is a key component of high-density lipoprotein (HDL). The term nutrigenomics concerns the assessment of the complete genome of the effects of dietary factors. Cardiovascular diseases are influenced gene-environment interaction in which are evaluated the risk of cardiovascular diseases and also identify genetic variations associated with nutrients from food.

<sup>1\*</sup>Autor correspondente: Carlos Syllas Monteiro Luz, Doutorando em Ciência Animal; Universidade Federal do Piauí, 64049-830, Brasil. E-mail: [syllaszoot@yahoo.com.br](mailto:syllaszoot@yahoo.com.br) - 64049-830, Brasil. E-mail: [syllaszoot@yahoo.com.br](mailto:syllaszoot@yahoo.com.br)

<sup>1</sup>Doutorando em Ciência Animal; Universidade Federal do Piauí (UFPI) - Teresina, Brasil.

<sup>2</sup>Mestrando em Ciência Animal; UFPI - Teresina, Brasil.

<sup>3</sup>Mestrando em Zootecnia; UFPI - Bom Jesus, Brasil.

<sup>4</sup>Mestrando em Fitotecnia; UFPI - Bom Jesus, Brasil.

<sup>5</sup>Graduação em Ciências Biológicas; UFPI - Bom Jesus, Brasil.

<sup>6</sup>Professor do Departamento de Zootecnia; UFPI - Bom Jesus, Brasil.

<sup>7</sup>Professor do Departamento de Medicina; UFPI - Parnaíba, Brasil.

**Keywords:** Epigenetics. Apolipoprotein. Nutrigenomics. Diet

---

## INTRODUÇÃO

O conceito de interação gene-ambiente está recebendo o apoio de evidências provenientes principalmente a partir de estudos com dieta e doença cardiovascular (DCV) e seus diversos fatores de risco. O acúmulo mostra evidências de variantes comuns em genes candidatos para o metabolismo lipídico, inflamação e obesidade estão associadas com alterações os níveis plasmáticos de biomarcadores clássicos e de novas síndromes metabólicas e o risco de DCV (ORDOVAS; SHEN, 2008).

A contribuição significativa do meio ambiente e da genética para a susceptibilidade de doenças multifatoriais é cada vez mais estudada. A desnutrição, obesidade e suas doenças associadas, tais como a diabetes, doenças cardiovasculares e síndrome metabólica (ORDOVAS; SHEN, 2008), são analisadas buscando a presença de um componente genético em explicação, as variações para tal intervenção só recentemente foi investigado, apesar do fato de que há exemplos bem conhecidos de doenças metabólicas hereditárias, tais como a fenilcetonúria e galactosemia (CORELLA; ORDOVAS, 2005).

Há evidências crescentes de que as vias epigenéticas podem controlar a expressão genética do endotélio vascular modulam a susceptibilidade de doença cardiovascular (ORDOVAS; SMITH, 2010). A epigenética são as modificações sutis ao genoma que não alteram a sua sequência de DNA. As modificações mais conhecidas são a metilação do DNA e remodelação da cromatina, que são a expressão do gene modulada por todo o genoma e pode ser modulada por fatores dietéticos, com isso estudos envolvendo genômica nutricional não devem ser ignorados, pois esses mecanismos são potencialmente importantes na regulação da expressão gênica modulada por fatores nutricionais (ORDOVAS; CORELLA, 2004).

Uma das áreas em que a nossa compreensão do desenvolvimento e progressão de doenças cardiovasculares está expandindo rapidamente com a interação da genética com o ambiente, e especificamente a ingestão dietética, para influenciar o risco global de DCV. Vários genes (Alguns exemplos: a apolipoproteína AI e A-IV, a apolipoproteína E, e lipase hepática) estão fornecendo prova de conceito para a aplicação da engenharia genética no contexto de nutrição para a prevenção de doenças cardiovasculares (ORDOVAS, 2006). Objetivou-se com esta revisão de literatura apresentar as influências de interações genéticas com o ambiente sobre a presença de doenças cardiovasculares e nutrição.

## DOENÇAS ASSOCIADA A GENE-AMBIENTE

Evidências demonstram claramente que um certo número de interações entre gene e ambiente, nomeadamente através de dieta, causam riscos para a síndrome metabólica em desenvolvimento, diabetes e doenças cardiovasculares através de suas associações com vários genes responsáveis pela obesidade, níveis de lipídios e marcadores de inflamação (ORDOVAS; SHEN, 2008). O súbito aparecimento de doenças cardiovasculares como um importante problema de saúde pública na década de 1940 promoveu a investigação para compreender os fatores determinantes desta doença. Assim, projetos como o Framingham e estudos do coração foram lançados para identificar fatores de risco de doenças cardiovasculares (DAWBER et al., 1951)

Na década de 1980, as investigações focadas em genes individuais e os seus polimorfismos, levando a uma melhor compreensão da sua susceptibilidade genética, como identificado por relatório de mutação

no gene (ROTWEIN et al., 1981). Estudos de milhares de populações de pessoas estão começando a melhor incorporar as abordagens genéticas através do aumento da variação genética em cada locus e das associações entre genomas. Por exemplo, em 2009, os pesquisadores identificaram mais genes potencialmente envolvidos na susceptibilidade do diabetes (ZEGGINI et al., 2007).

A DCV é uma das principais causas de morte em todo o mundo. A prevalência de doenças cardiovasculares tem aumentado drasticamente ao longo dos últimos 100 anos, e continuará a ser um importante problema de saúde para as próximas duas décadas (AZAMBUJA; LEVINS, 2007). DCV tem sido tradicionalmente considerada uma doença relacionada ao sexo masculino, no entanto, um número semelhante de homens e mulheres são afetados pela doença, embora DCV geralmente ocorre alguns anos depois, em mulheres (MOSCA et al., 1997).

Estudos recentes indicam que 24% da população de 20 anos ou mais velhos são afetadas pela síndrome metabólica. No entanto, sob esta estatística global de esconder números ainda mais alarmantes. Primeiro, há uma considerável heterogeneidade entre os grupos étnicos provavelmente devido a uma combinação de genes e das interações ambientais (ORDOVAS; CORELLA, 2004). O impacto sobre os idosos é ainda mais aterrorizante, com 40% das pessoas com mais de 60 anos de idade, afetados por esta desordem. Se quisermos fazer avanços significativos contra este grande assassino, precisamos entender os mecanismos moleculares responsáveis pelas alterações metabólicas e como estas condições aparentemente distintas (obesidade, dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão) pode surgir de um processo fisiopatológico comum é chamado de quarteto mortal (MANDELL, 2002).

Em trabalho realizado por Ordovas et al. (1991) que analisou dados de vários laboratórios indicaram associações de vários alelos determinados por (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) RFLPs dentro ou adjacentes a vários genes com apolipoproteínas anormais nos lipídios plasmáticos e doença arterial coronariana prematura. Os dados indicaram que o alelo raro determinado pelo locus Sst I dentro deste complexo o gene merece um estudo mais aprofundado, a fim de compreender a sua associação com níveis elevados de triglicérides em populações. No entanto, no presente momento todos esses marcadores de DNA não têm especificidade suficiente para ser clinicamente útil para a avaliação do risco de doença arterial coronariana.

## **EPIGENÉTICA RELACIONADOS A DOENÇAS**

O termo epigenética descreve o conceito em si, como "epi" significa em grego acima ou mais, mas foi Conrad Waddington em 1940 que forneceu a primeira definição ampla e operacional da epigenética como as interações causais entre genes e seus produtos, ele também desenvolveu a noção relacionada de canalização genética, processo pelo qual um traço torna-se tampão contra heterogeneidades alélicas (WADDINGTON, 1942).

Epigenética descreve os mecanismos que permitem que as células respondam rapidamente às mudanças ambientais e estabeleçam uma ligação entre genes e ambiente. Variação individual na modificação epigenética de genes pode explicar uma parte maior da variação fenotípica observada em seres humanos do que as diferenças de um único genótipo (TURAN et al., 2010). Epigenética refere-se a alterações no fenótipo hereditárias e expressão gênica causada por alterações nas sequências de DNA (KAIKKONEN et al., 2011).

Mecanismos epigenéticos incluem a metilação do DNA, modificações de histonas e alterações de microRNA que permitem coletivamente a célula de responder rapidamente às mudanças ambientais. Um número de fatores de riscos cardiovasculares, tais como nutrição, tabagismo, poluição, estresse e o ritmo circadiano, têm sido associados com a modificação de marcas epigenéticas. Uma análise mais

aprofundada desses mecanismos pode levar a prevenção mais cedo e nova terapia para doenças cardiovasculares. A ênfase dos trabalhos em curso é sobre os fatores ambientais que causam mudanças epigenéticas, e como estes processos se relacionam com o risco de DCV (ORDOVAS; SMITH, 2010).

Com o avanço proporcionou a identificação de modificações de histonas, em meados da década de 1990 e o descobrimento do mundo do DNA que expandiu-se de uma dimensão (sequência linear de pares de bases) a três dimensões (topologia nuclear), com a realização da importância da estrutura da cromatina na regulação do genoma (TURNER, 1998). Naquela época, metilação e modificações de histonas ficou conhecido como marcas epigenéticas. A descoberta dos RNAs não-codificantes conhecidos como microRNAs (miRNAs), forneceu mais evidências de mecanismos pós-traducionais que foram classificados como marcas epigenéticas (ORDOVAS; SMITH, 2010).

Embora os trabalhos atuais concentram-se em mecanismos epigenéticos de doença, processos epigenéticos são essenciais para o crescimento e desenvolvimento normal e homeostase. Alguns autores, propõem uma definição da epigenética como os "fatores moleculares e processos em torno de DNA que são mitoticamente estáveis e regulam a atividade genômica independentemente da sequência de DNA" (SKINNER et al., 2010).

Em trabalho desenvolvido por Meehan, (2003) foi observado que a hipermetilação do DNA e das histonas hipoacetilação alteram a estrutura da cromatina e regulam a expressão de embriogênese gênica de espécies de vertebrados. A diferenciação celular de mamíferos e não mamíferos é a plasticidade neuronal que são exemplos bem descritos do papel crítico da regulação epigenética em um sistema fisiológico, mas exemplos análogos são presentes em todos os sistemas (MEHLER, 2008).

Com o passar do tempo à seleção natural positiva descreve o aumento da prevalência de características benéficas de uma população, onde são observados os fatores de evolução (ORDOVAS; SMITH, 2010). Uma característica sob seleção positiva deve ser benéfica, aumentando assim a sobrevivência e reprodução, e o traço também devem ser hereditários. Características benéficas diferem amplamente e podem incluir qualquer coisa desde resistência a infecções, tais como a malária, a tolerância à lactose, o que permite a utilização de uma fonte de alimento (KREBS, 2009).

Em contraste com a natureza de longo prazo, e das forças seletivas que devem hipoteticamente ter selecionado positivamente o genótipo poupador, alterações epigenética ocorreram rapidamente para alterar o metabolismo. As maneiras pelas quais as mudanças epigenéticas aumentam o risco da doença, talvez em combinação com fenótipos evolutivamente mediados (ORDOVAS; SMITH, 2010). Mudanças epigenéticas persistentes induzidas durante a exposição precoce a condições adversas podem explicar os fenótipos adversos expressos mais tarde, em vida (GLUCKMAN et al., 2008).

Estudos em modelos experimentais que mostraram a influência dramática da dieta materna durante a gravidez sobre o padrão de metilação do DNA de genes específicos, o que resultou em alterações fenotípicas permanentes, tais como a cor da pelagem, peso corporal e pressão de sangue (WATERLAND; JIRTLE, 2003). As mudanças epigenéticas associados com fatores como: dieta, tabagismo e poluição, são semelhantes às alterações epigenéticas encontradas em pacientes com doenças cardiovasculares. Por exemplo, os padrões de metilação diferem em pacientes com doença da artéria coronária em comparação com controles, e a metilação é relatada para ser alterada em fumantes (OKA et al., 2009).

## **POLIMORFISMO E NUTRIÇÃO**

Em estudo realizado por Ordovas et al. (2002) analisaram uma base populacional de um corte bem caracterizado dos EUA, encontram uma interação altamente significativa gene-nutriente. A associação do polimorfismo-514C/T com medidas de metabolismo de lipoproteína de alta densidade colesterol (LAD-C)

depende da quantidade e do tipo de gordura consumida. Estes resultados confirmam em outros grupos da população, mostrando que o alelo T está associado com concentrações mais elevadas de LAD-C e LAD-C2, bem como o grande tamanho de partículas, quando nenhuma estratificação por ingestão de gordura foi considerada (JUO et al., 2001).

O conhecimento sobre a regulação genética de lipase hepática (LH) é limitado em seres humanos, mesmo entre-514T homozigotos, atividade LH é bastante variável, indicando que outros fatores modulam os efeitos da expressão de alelos LIPC (ZAMBON et al., 1998). A atividade LH é maior em homens, em fumantes e em pessoas com diabetes, e aumenta com a gordura intra-abdominal e índice de massa corpórea (TAN et al., 2001). Também foi observado que as informações sobre os efeitos da gordura na dieta sobre a atividade LH é limitada e contraditória (ORDOVAS et al., 2002). Campos et al. (1995) descreveram que os aumentos de lipoproteína, lipase e atividades de LH em indivíduos que consomem um elevado teor de gordura (46% de energia), em comparação com um baixo teor de gordura (24% de energia) dieta.

Em trabalho realizado por Dreon et al. (1998) relataram que um aumento de ácidos graxos saturada na dieta foi associado com a diminuição da atividade da lipase hepática, sugerindo que as alterações induzidas pela dieta em LH podem contribuir para a regulação de grandes partículas de lipoproteína de alta densidade. A interação altamente significativa gene-nutriente pode ajudar a explicar os resultados contraditórios em relação à atividade de LH, o perfil lipídico antiaterogênico e doença arterial coronária de risco, bem como as diferenças intra-individuais na resposta de lipídeos no plasma com a gordura alimentar. O mais interessante é o fato de que os efeitos observados são exclusivamente encontrados para a gordura animal, mas não para a gordura vegetal. Este ponto requer uma investigação mais aprofundada com estudos experimentais bem controlados (ORDOVAS et al., 2002).

O conceito de interação gene-dieta descreve a modulação do efeito de um componente alimentar em um fenótipo específico (as concentrações plasmáticas de lipídeos, a obesidade, a glicemia etc), através de um polimorfismo genético, este conceito refere-se à modificação do efeito da dieta de uma variante genética com uma característica fenotípica. Em termos de interações gene-dieta para doenças multifatoriais comuns, o desenvolvimento mais rápido tem sido na área de risco de DCV, que tem medido facilmente fatores de risco (ORDOVAS e CORELLA, 2004)

Com a revolução genômica elevou o desenvolvimento de várias novas tecnologias que podem ser aplicadas em ciências da nutrição (COLLINS et al., 2003). Durante esta era pós-genômica, tecnologias tradicionais de sequenciamento de DNA e genotipagem vão mudar para novas abordagens que utilizam matrizes de DNA e outras técnicas de alto rendimento (MASSON et al., 2003). A transcriptômica estão agora possíveis, utilizando *microarrays* que podem expressar o perfil e padrões de milhares de genes, ou mesmo todo o genoma de expressão de genes em um único experimento. Atualmente, geneticistas para estudar o conjunto completo de proteínas de uma célula ou tecido, em determinado momento, e que lhes permita determinar o papel de proteínas no interior das células e mesmo o papel das moléculas com as quais elas interagem (ORDOVAS; CORELLA, 2004).

Na última década, tem havido uma crescente evidência de que os polimorfismos comuns em genes envolvidos no metabolismo e desintoxicação de substâncias cancerígenas na dieta podem estar relacionados com diferentes atividades para as enzimas correspondentes, bem como com o risco de câncer (ORDOVAS; CORELLA, 2004). Isto tem sido observado nos genes P450 para a fase de citocromo P450 em enzimas, bem como nos genes para as enzimas de fase II, que desintoxicam os metabólitos carcinogêneos produzindo e rapidamente excretados (PERERA; WEINSTEIN, 2000).

Delinearam o metabolismo de constituintes vegetais crucíferos, e discutindo estudos de intervenções humanas relevantes relacionadas com o efeito de polimorfismos genéticos, o consumo de

crucíferas e risco de câncer (LAMPE e PETERSON, 2002), estes autores destacaram que as várias camadas de complexidade que afetam o estudo das interações gene-dieta e o risco de câncer em seres humanos. Eles se concentraram especificamente sobre a variação no teor de compostos bioativos de vegetais crucíferos e os métodos utilizados para preparar esses alimentos (ORDOVAS; CORELLA, 2004).

Estudos de interação gene-nutriente em risco de câncer, constatarem que existem muitos outros genes candidatos e apenas poucos artigos que estudam esse assunto têm sido publicados sobre a variação de DNA e a alteração de seus efeitos por componentes dietéticos, sobre os efeitos das novas tecnologias genômicas na elucidação simultânea dos efeitos biológicos dos constituintes da dieta, sobre a função celular e expressão gênica global será útil para entender a nova estrutura de pesquisa de genômica nutricional na pesquisa do câncer na era pós-genômica (ORDOVAS; CORELLA, 2004).

### **APOLIPOPROTEÍNAS (APO)**

A apolipoproteína AI é um componente chave da lipoproteína de alta densidade (LAD) que é produzida pelo fígado e no intestino é responsável pelo transporte de colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, e volta para o metabolismo por meio de uma série de interações complexas com outras lipoproteínas, enzimas, proteínas de transferência e os receptores (YE; KWITEROVICH, 2000). Ambos Apo AI e colesterol LBD-associados foram identificados como fatores de proteção para DCV (KWITEROVICH et al., 1992).

Em estudo realizado por Ordovas et al. (1995) avaliaram o efeito da apolipoproteína (Apo) E e Apo A-IV de variação isoforma em lipoproteína de baixa densidade (LBD), observaram que os dados são consistentes com a noção de que o fenótipo Apo E modula o abaixamento resposta do colesterol LBD. A apolipoproteína AI (Apo AI) é o principal apolipoproteína de LAD, constituindo cerca de 70% a 80% da massa proteica de LAD, é o principal ativador da enzima lecitina colesterol acil-transferase (ORDOVAS; CORELLA, 2004).

O gene apolipoproteína E (Apo E) tem sido o locus mais intensamente examinado em termos de seu potencial para determinar a variabilidade individual na resposta do colesterol LBD para intervenções dietéticas (ORDOVAS; CORELLA, 2004). Este interesse é óbvio, considerando o papel central da Apo E no metabolismo de lipoproteínas. A variação alélica pode ser responsável por cerca de 7% de variação nos níveis totais e de LBD-colesterol na população (DAVIGNON et al., 1988). Uma observação inicial de que a associação da isoforma Apo E4 com níveis elevados de colesterol no soro foram maiores em populações que consomem dietas ricas em gorduras saturadas e colesterol do que noutras populações (ORDOVAS e CORELLA, 2004).

Analisando a familiaridade de apolipoproteína AI, C-III, deficiência de A-IV e aterosclerose (ORDOVAS et al. 1989) estudaram o defeito em um aparentado com o plasma marcado a deficiência de lipoproteína de alta densidade e a aterosclerose prematura, o resultado dos dados apoiaram o conceito de um papel independente para LAD na patogênese da aterosclerose, e que a Apo AI é essencial para a formação de LAD, contudo a deficiência de LAD, devido à falta de síntese de Apo AI, desempenha um papel independente na patogênese da aterosclerose.

O gene que codifica para a apo AI, Apo A1, que é encontrado no braço longo do cromossomo 11, é altamente polimórfico e um polimorfismo de um único nucleotídeo específico na região do promotor conhecido como APOA1-75G → A (JUO et al., 1999) tem sido extensivamente estudado em relação à Apo AI e as concentrações de LBD-colesterol, com resultados conflitantes (WANG et al., 1996).

## NUTRIGENÔMICA E NUTRIGENÉTICA

A ciência da nutrição introduziu o termo "genômica nutricional" ou "nutrigenômica." Uma das primeiras referências a este termo na literatura científica é a de Penna, (1999) que define genômica nutricional como a abordagem geral para a descoberta do gene que está atualmente mais aplicável aos compostos de importância nutricional que são sintetizadas ou acumulados por plantas e outros organismos. Esta definição, que descreve a pesquisa com ênfase na bioquímica vegetal, genômica e nutrição humana, tem o objetivo específico de dissecar e manipular os caminhos de micronutrientes nas plantas para melhorar a qualidade nutricional das culturas para a saúde humana (ORDOVAS; CORELLA, 2004).

Nutrigenômica diz respeito à avaliação do genoma completo dos efeitos de fatores dietéticos ou intervenções. É a avaliação sistemática de como os nutrientes modificam o padrão de expressão global de células e tecidos de interesse (ORDOVAS, 2004). Em contraste com a nutrigenética, nutrigenômica não incide sobre diferenças individuais em relação aos efeitos dos nutrientes, mas concentra-se em diferenças entre várias condições dietéticas ou fatores sobre medidas quantitativas de expressão e sua associação com fenótipos específicos. Em genômica nutricional, podem-se medir as interações gene-nutriente usando qualquer tipo de estudo de associação em que um genótipo individual de um participante pode ser determinado (BEATY; KHOURY, 2000).

Genômica nutricional estuda a interação funcional do alimento e os seus componentes, com o genoma, a nível molecular, celular e sistêmico, o objetivo é a utilização de dieta para prevenir ou tratar a doença. Em genômica nutricional, dois termos são usados: a nutrigenômica e nutrigenética. Nutrigenética analisa o efeito da variação genética na interação entre dieta e doenças. Isto inclui a identificação e caracterização de variantes genéticas associadas ou responsável por respostas diferenciais aos nutrientes. O objetivo da nutrigenética é gerar recomendações sobre os riscos e benefícios de dietas específicas ou componentes dietéticos para o indivíduo (ORDOVAS; CORELLA, 2004).

A genômica nutricional representa a aplicação da biologia de sistemas em pesquisa nutricional (GO et al., 2003), promovendo uma maior compreensão de como as influências nutricionais via metabólicas e controle homeostático, a forma como este regulamento seja alterado na fase inicial de doenças relacionadas com a dieta, e até que ponto os genótipos do indivíduo podem contribuir para essa doença (MULLER; KERSTEN, 2003).

Nutrigenética e nutrigenômica estão promovendo áreas multidisciplinares que se concentram em estudar as interações entre fatores nutricionais, fatores genéticos e os resultados de saúde. O objetivo é alcançar estratégias de intervenção dietética individuais mais eficientes que visem à prevenção de doenças, melhorando a qualidade de vida e alcançar o envelhecimento saudável (ORDOVAS, 2004). Uma grande limitação de genômica nutricional é a falta de estudos epidemiológicos bem desenhados e realizados, grande ênfase foi colocada sobre a aplicação de princípios epidemiológicos para o estudo da genômica nutricional, não só para interpretar os resultados dos estudos publicados, mas para fornecer orientações sobre novas investigações nesta área (ORDOVAS; CORELLA, 2004).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A contribuição significativa do meio ambiente e da genética para a susceptibilidade de doenças multifatoriais recebe grande importância devido as interações entre gene e ambiente, pois através da dieta, são desenvolvidos os riscos para as síndromes metabólicas, diabetes e doenças cardiovasculares através de suas associações com vários genes responsáveis pela obesidade.

Com as análises epigenéticas é possível avaliar os fatores de risco cardiovascular, tais como nutrição, tabagismo, poluição, estresse, e o ritmo circadiano, isso por haver evidências crescentes de que as vias epigenéticas controlam a expressão genética do endotélio vascular e modulam susceptibilidade de doença cardiovascular. É de fundamental importância a avaliação das apolipoproteínas para diminuir a ação do colesterol sobre o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Com o estudo da nutrigenômica é possível identificar as variações genéticas associadas aos diferentes tipos de nutrientes, sendo assim uma ferramenta para desenvolver dietas que sejam mais adequadas para indivíduos segundo o seu padrão genético, com isso a nutrigenética e nutrigenômica atua melhorando a qualidade de vida para alcançar o envelhecimento saudável.

## REFERÊNCIAS

AZAMBUJA M. I.; LEVINS R. Coronary heart disease (CHD) - one or several diseases? Changes in the prevalence and features of CHD. **Perspectives in Biology and Medicine**, Maryland, v. 50, n. 2, p. 228-242, 2007. Doi: <http://dx.doi.org/10.1353/pbm.2007.0013>.

BEATY T. H.; KHOURY M. Interface of genetics and epidemiology. **Epidemiologic Reviews**, Baltimore, v. 22, n. 1, p. 120–25, 2000.

CAMPOS H.; DREON D. M.; KRAUSS R. M. Associations of hepatic and lipoprotein lipase activities with changes in dietary composition and low density lipoprotein subclasses. **Journal of Lipid Research**, Memphis, v. 36, n. 3, p. 462–472, 1995.

COLLINS F. S. et al. Human Genome Res. Inst. A vision for the future of genomics research. **Nature**, Philadelphia, v. 422, p. 835-847, 2003.

CORELLA D.; ORDOVAS J. M. Integration of environment and disease into ‘omics’ analysis. *Current Opinion in Molecular Therapeutics*, v. 7, n. 6, p. 569-576, 2005.

DAVIGNON J.; GREGG R. E.; SING C. F. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, Dallas, v. 8, p. 1-21, 1988. Doi: 10.1161/01.ATV.8.1.1.

DAWBER T. R.; MEADORS G. F.; MOORE F. E. J. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. **American Journal of Public Health and the Nation's Health**. v. 41, n. 3, p. 279-286, 1951.

DREON D. M. et al. Change in dietary saturated fat intake is correlated with change in mass of large-low-density-lipoprotein particles in men. **The American Journal Clinical Nutrition**. Rockville, v. 67, n. 5, p. 828-836, 1998.

GLUCKMAN P. D. et al. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. **The New England Journal Medicine**, Boston, v. 359, p. 61-73, 2008. Doi: 10.1056/NEJMra0708473.

GO V. L.; BUTRUM R. R.; WONG D. A. Diet, nutrition, and cancer prevention: the postgenomic era. **The Journal of Nutrition**, Rockville, v. 133, n. 11, p. 3830-3836, 2003.

JUO S. H. et al. Promoter polymorphisms of hepatic lipase gene influence H.D.L (2) but not H.D.L (3) in African American men: CARDIA study. **Journal of Lipid Research**, Memphis, v. 42, n. 2, p. 258–264, 2001.

- JUO S. H. et al. Mild association between the A/G polymorphism in the promoter of the apolipoprotein A-I gene and apolipoprotein A-I levels: a meta-analysis. **American journal of medical genetics**, New York, v. 82, n. 3, p. 235-241, 1999.
- KAIKKONEN M. U.; LAM M. T. Y.; GLASS C. K. Non-coding RNAs as regulators of gene expression and epigenetics. **Cardiovascular Research**. London, v. 90, n. 3, p. 430-440, 2011. Doi: 10.1093/cvr/cvr097.
- KREBS J. R. The gourmet ape: evolution and human food preferences. **The American Journal Clinical Nutrition**, Rockville, v. 90, n. 3, p. 707-711, 2009. Doi: 10.3945/ajcn.2009.27462B.
- KWITEROVICH P. O. J. et al. Comparison of the plasma levels of apolipoproteins B and A-1, and other risk factors in men and women with premature coronary artery disease. **The American Journal of Cardiology**, New York, v. 69, n. 12, p. 1015-1021, 1992.
- LAMPE J. W.; PETERSON S. Brassica, biotransformation and cancer risk: genetic polymorphisms alter the preventive effects of cruciferous vegetables. **The Journal of nutrition**, Rockville, v. 132, n. 10, p. 2991-2994, 2002.
- MANDELL B. F. Who is conducting the deadly quartet?. **Cleveland Clinic journal of medicine**, USA, v. 69, n. 12, p. 927. 2002.
- MASSON L. F.; MCNEILL G.; AVENELL A. Genetic variation and the lipid response to dietary intervention: a systematic review. **The American Journal Clinical Nutrition**, Rockville, v. 77, n. 5, p. 1098-1111, 2003.
- MEEHAN R. R. DNA methylation in animal development. **Seminars in cell & developmental biology**, London, v. 14, n. 1, p. 53-65, 2003.
- MEHLER M. F. Epigenetic principles and mechanisms underlying nervous system functions in health and disease. **Progress in neurobiology**, Pennsylvania, v. 86, n. 4, p. 305-341, 2008. Doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.10.001.
- MOSCA L.; MANSON J. E.; SUTHERLAND E. S.; LANGER D. R.; MANOLIO T.; CONNOR B. E. Cardiovascular disease in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. **Circulation**, v. 96, p. 2468-2482, 1997. Doi: 10.1161/01.CIR.96.7.2468.
- MULLER M.; KERSTEN S. Nutrigenomics: goals and strategies. **Nature reviews. Genetics**. London, v. 4, n. 4, p. 315-322, 2003.
- OKA D. et al. The presence of aberrant DNA methylation in noncancerous esophageal mucosae in association with smoking history: a target for risk diagnosis and prevention of esophageal cancers. **Cancer**, New York, v. 115, n. 15, p. 3412-3426, 2009. Doi: 10.1002/cncr.24394.
- ORDOVAS J. M. et al. Restriction fragment length polymorphisms of the apolipoprotein A-I, C-III, A-IV gene locus Relationships with lipids, apolipoproteins, and premature coronary artery disease. **Atherosclerosis**, Amsterdam, v. 87, n. 1, p. 75-86, 1991.
- ORDOVAS, J. M. Nutrigenetics, Plasma Lipids, and Cardiovascular Risk. **Journal of the American Dietetic Association**, Chicago, v. 106, n. 7, p. 1074-1081, 2006. Doi: 10.1016/j.jada.2006.04.016.
- ORDOVAS, J. M. Symposium on 'New sights into variability in lipid requirements' The quest for cardiovascular health in the genomic era: nutrigenetics and plasma lipoproteins. **The Proceedings of the Nutrition Society**, London, v. 63, n. 1, p. 145-152, 2004. Doi: 10.1079/PNS2003313.
- ORDOVAS, J. M., SMITH, C. E. Epigenetics and cardiovascular disease. **Nature Reviews Cardiology**, London, v. 7, n. 9, p. 510-519, 2010. Doi:10.1038/nrcardio.2010.104.

ORDOVAS, J. M.; CORELLA, D. Nutritional Genomics. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v. 5, p. 71-118, 2004. Doi: 10.1146/annurev.genom.5.061903.180008.

ORDOVAS, J. M. et al. Dietary Fat Intake Determines the Effect of a Common Polymorphism in the Hepatic Lipase Gene Promoter on High-Density Lipoprotein Metabolism: Evidence of a Strong Dose Effect in This Gene-Nutrient Interaction in the Framingham Study. **Circulation**, v. 106, n. 18, p. 2315-2321, 2002. Doi: 10.1161/01.CIR.0000036597.52291.C9.

ORDOVAS, J. M. et al. Effect of apolipoprotein E and A-IV phenotypes on the low density lipoprotein response to HMG CoA reductase inhibitor therapy. **Atherosclerosis**, Amsterdam, v. 113, n. 2, p. 157-166, 1995. Doi: 10.1016/0021-9150(94)05439-P.

ORDOVAS, J. M. et al. Familial apolipoprotein A-I, C-III, and A-IV deficiency and premature atherosclerosis due to deletion of a gene complex on chromosome 11. **The Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 264, n. 28, p. 16339-16342, 1989.

ORDOVAS, J.M., SHEN, J. Gene-Environment Interactions and Susceptibility to Metabolic Syndrome and Other Chronic Diseases. **Journal of Periodontology**, v. 79, n. 8, p. 1508-1513, 2008. DOI 10.1902/jop.2008.080232.

PENNA D. D. Nutritional genomics: manipulating plant micronutrients to improve human health. **Science**, Washington, v. 285, p. 375-79, 1999. Doi: 10.1126/science.285.5426.375.

PERERA, F. P.; WEINSTEIN, I. B. Molecular epidemiology: recent advances and future directions. **Carcinogenesis**, New York, v. 21, n. 3, p. 517-524, 2000.

ROTWEIN, P. et al. Polymorphism in the 59-flanking region of the human insulin gene and its possible relation to type 2 diabetes. **Science**, Washington, v. 213, n. 4, p. 1117-1120, 1981.

SKINNER, M. K.; MANIKKA, M. M.; GUERRERO-BOSAGNA, C. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, New York, v. 21, n. 4, p. 214-222, 2010. Doi: 10.1016/j.tem.2009.12.007.

TAN, K. C.; SHIU, S. W.; CHU, B. Y. Effects of gender, hepatic lipase gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus on hepatic lipase activity in Chinese. **Atherosclerosis**, Amsterdam, v. 157, n. 1, p. 233-239, 2001.

TURAN, N.; KATARI, S.; COUTIFARIS, C.; SAPIENZA, C. Explaining inter-individual variability in phenotype: is epigenetics up to the challenge?. **Epigenetics**, Georgetown, v. 5, n. 1, p. 16-19, 2010.

TURNER, B. M. Histone acetylation as an epigenetic determinant of long-term transcriptional competence. **Cellular and molecular life sciences**, Boston, v. 54, n. 1, p. 21-31, 1998.

WADDINGTON, C. H. Canalization of development and the inheritance of acquired characters. **Nature**, Philadelphia, v. 150, p. 563-565, 1942. Doi: 10.1038/150563a0.

WANG, X. L. et al. Polymorphisms at the 5'-end of the apolipoprotein AI gene and severity of coronary artery disease. **The Journal of clinical investigation**, New Haven, v. 98, n. 2, p. 372-377, 1996. Doi: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI118802>.

WATERLAND, R. A.; JIRTLE, R. L. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. **Molecular and cellular biology**, Washington, v. 23, n. 15, p. 5293-5300, 2003.

YE, S. Q.; KWITEROVICH, P. O. J. Influence of genetic polymorphisms on responsiveness to dietary fat and cholesterol. **The American journal of clinical nutrition**, v. 72, n. 5, p. 1275-1284, 2000.

ZAMBON, A.et al. Common variants in the promoter of the hepatic lipase gene are associated with lower levels of hepatic lipase activity, buoyant LDL, and higher HDL2 cholesterol. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, Dallas, v. 18, n. 11, p. 1723-1729, 1998.

ZEGGINI E.et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. **Science**, Washington, v. 316, n. 5829, p. 1336-1341, 2007.

