



Nutrição e Genética

Nutrition and Genetics

Entrevistada: Flávia Fioruci Bezerra¹

¹ Flávia Fioruci Bezerra é professora adjunta no Departamento de Nutrição Básica e Experimental, Instituto de Nutrição da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (INU-UERJ). Foi entrevistada em outubro deste ano por Alda Regina Diniz Sampaio, professora assistente do Departamento de Nutrição Aplicada do INU-UERJ.
E-mails: flavia.fioruci@gmail.com; alda.sampaio@yahoo.com.br

Interações entre Genes e Dieta: novos desafios para a nutrição

Ceres - Como os conhecimentos de genética podem interagir com as pesquisas na área de Nutrição?

Flávia - Há muito que a Nutrição é reconhecida como um dos principais fatores ambientais envolvidos com o surgimento e/ou desenvolvimento de uma série de doenças crônicas. No entanto, é também conhecido que as doenças crônicas têm etiologia bastante complexa, com contribuição importante do componente genético. Os últimos anos foram marcados pelo reconhecimento de que o perfil genético faz com que os indivíduos respondam de forma diferente aos alimentos ou a nutrientes específicos e também pelo reconhecimento de que os nutrientes possuem a habilidade de modular inúmeras funções fisiológicas do organismo através de mecanismos moleculares. Estamos, portanto, em meio a uma verdadeira revolução, e também um desafio, para a pesquisa em Nutrição. Como consequência imediata, há a necessidade de familiarização com uma terminologia até então desconhecida ou pouco utilizada por nutricionistas. Termos antigos estão sendo incorporados e outros novos surgiram, tais como *genômica nutricional*, *nutrigenômica*,

nutrigenética, e precisam ser compreendidos, já que certamente passarão a fazer parte do cotidiano de quem atua em pesquisa na área de Nutrição.

Ceres - Você poderia definir esses novos termos?

Flávia - O termo *genômica nutricional* refere-se a uma ramificação recente da genética que tem por objetivo melhorar a saúde através da personalização da dieta e manipulação das interações entre os genes e a dieta. Nutrigenômica e nutrigenética são considerados domínios científicos da genômica nutricional que utilizam abordagens distintas de estudo para elucidar a interação entre genes e dieta. A nutrigenômica estuda o efeito modulador dos compostos químicos presentes nos alimentos sobre a síntese e estabilidade do DNA e a expressão gênica. Por outro lado, a nutrigenética se dedica ao estudo da identificação, classificação e caracterização de variações genéticas capazes de modificar o metabolismo e a utilização de nutrientes pelo organismo. Esta última parte do princípio de que a existência de diferenças individuais nas sequências de genes, usualmente polimorfismos de base única (SNPs, do inglês *single nucleotide polymorphisms*), pode resultar em diferentes respostas do organismo frente a estímulos ambientais, tais como a dieta.

Ceres - Que polimorfismos genéticos têm sido demonstrados como capazes de afetar a utilização de nutrientes pelo organismo humano?

Flávia - Um exemplo clássico é o do polimorfismo 677C→T no gene que codifica a 5,10 metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), enzima responsável pela conversão do 5,10-metileno THF em 5-metil THF. A substituição de citosina por timina na posição 677 do gene resulta numa variante termolábil da enzima MTHFR que tem sua atividade reduzida, o que parece implicar maior requerimento de ácido fólico nesses indivíduos. De fato, estudos demonstram menores concentrações plasmáticas e teciduais de folato em indivíduos homozigotos com o genótipo 677TT.

Outro exemplo vem de um estudo em que avaliamos a influência da ingestão habitual de cálcio e de polimorfismos no gene do receptor de vitamina D (VDR) sobre a massa óssea de nutrízes adolescentes. Quando consideramos todo o grupo de adolescentes estudadas, não observamos influência da ingestão de cálcio sobre a massa óssea, que se encontrava reduzida como resposta fisiológica da lactação. No entanto, observamos que a ingestão de cálcio apresentava associação positiva com a massa óssea nas adolescentes que apresentavam polimorfismos específicos (AA, para *ApaI* e BB, para *BsmI*) no gene do VDR, sugerindo que apenas essas adolescentes se beneficiariam de uma maior ingestão de cálcio durante a lactação.

Um grande número de estudos também tem-se dedicado ao estudo de como o perfil genético interage com a ingestão de

nutrientes – usualmente diferentes proporções de lipídios e ácidos graxos específicos – para influenciar a patogênese da obesidade e/ou diabetes melito. Neste contexto, se destacam os genes do receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama 2 (PPAR-gama 2), receptor β -adrenérgico (ADRB2), receptor da melanocortina-4 (MCR4), receptor de leptina (LEPR), entre outros.

Ceres - Você poderia dar exemplos de como os nutrientes podem afetar o DNA e/ou a expressão gênica?

Flávia - Os nutrientes são capazes de afetar o genoma ou sua expressão através da síntese de nucleotídeos, da prevenção e reparo de danos ao DNA, ou ainda através de mecanismos epigenéticos que incluem a metilação de histonas, proteínas responsáveis pela estrutura da cromatina que desempenham importante papel na regulação da expressão gênica. Por exemplo, tem sido sugerido que a deficiência de zinco pode aumentar o risco de determinadas doenças crônicas, incluindo câncer. Isso pode, ao menos em parte, ser atribuído ao papel do zinco sobre os mecanismos de reparo de danos ao DNA, que parece ser prejudicado até mesmo em situações de depleção marginal de zinco, e resulta em alterações na integridade do DNA. Outro exemplo é o folato, que atua na transferência de unidades de carbono, sendo necessário tanto para a síntese de nucleotídeos quanto para a conversão da homocisteína em metionina e posterior

síntese de S-adenosil metionina (SAM), agente primário de metilação de centenas de moléculas, incluindo DNA e histonas. No entanto, a atuação do folato é dependente da disponibilidade de uma série de outros nutrientes, incluindo as vitaminas B6 e B12 e o zinco. O fato é que problemas no metabolismo de unidades de carbono, e em particular da síntese do SAM, seja por deficiências nutricionais e/ou por polimorfismos em genes que codificam as enzimas folato-dependentes – tais como a MTHFR anteriormente citada – podem alterar os padrões de metilação do genoma e a expressão gênica.

Ceres - As pesquisas nessa área podem trazer algum impacto para a elaboração de recomendações nutricionais?

Flávia - A genômica nutricional promete revolucionar a forma como pensamos e conduzimos a saúde humana nos próximos anos. Considerando que a resposta a intervenções nutricionais é dependente de variantes genéticas, podemos imaginar que práticas de intervenção e educação nutricional podem ser mais bem adequadas para atender indivíduos e/ou populações específicas. Acredito, portanto, num impacto sobre as práticas de nutrição clínica e de saúde pública, seja através do estabelecimento de guias alimentares baseados no genoma, através terapia nutricional individualizada, ou através da melhor definição de grupos-alvo a serem beneficiados por intervenções nu-

tricionais, incluindo a fortificação ou suplementação de micronutrientes. Mas ainda temos um longo caminho a percorrer. Aos poucos, e de formas distintas, as informações estão sendo incorporadas nos estudos que avaliam respostas a diferentes níveis de ingestão de nutrientes. Por exemplo, alguns estudos que avaliam as respostas à suplementação de nutrientes têm buscado randomizar seus voluntários nos diferentes grupos de intervenção somente após estratificar os indivíduos de acordo com seus genótipos.

Ceres - Como está o cenário de pesquisas nessa área no mundo? E no Brasil?

Flávia - O cenário é de crescimento. E rápido. Redes de pesquisadores e sociedades nacionais e internacionais foram criadas para estimular a discussão sobre o tema. Congressos específicos têm sido regularmente organizados, tanto em âmbito nacional, quanto internacional. Vários livros já foram publicados e, nos últimos cinco anos, surgiram ao menos três periódicos – *Genes and Nutrition*, *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* e *Molecular Nutrition and Food Research* – dedicados à publicação de trabalhos que abordam a relação entre genética e nutrição, todos indexados nas principais bases de dados internacionais. O cenário contribui para demonstrar que se trata indubitavelmente de um campo de estudo emergente.

Ceres - O Instituto de Nutrição da UERJ tem planos para investir no estudo da interação entre a genética e a Nutrição?

Flávia - A recém-implantação do Programa de Pós-graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde fez surgir uma série de discussões sobre os rumos dos investimentos em infraestrutura de pesquisa no Instituto de Nutrição da UERJ. Ao final de 2008, achamos que era chegado o momento de o INU/UERJ investir na criação de um laboratório que pudesse apoiar os professores que, através da colaboração com laboratórios de outras Unidades da UERJ e/ou com outras instituições, enveredaram para o estudo da associação entre a genética e a nutrição. Elaboramos então uma proposta de criação do Laboratório para o Estudo da Interação entre Genética e Nutrição (LEING), em parceria com o Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes e a Faculdade de Ciências Médicas da UERJ. Nossa proposta teve mérito reconhecido e solicitação de financiamento aprovada integralmente através da Chamada Pública MCT/ FINEP/ CT-INFRA – PROINFRA – 01/2008. Aguardamos ansiosamente a liberação dos recursos para iniciar o processo de implantação do laboratório e contribuir para o crescimento dos grupos envolvidos. Acreditamos que, dessa forma, daremos aos nossos alunos de graduação e de pós-graduação a oportunidade de aproximação com esse novo e promissor campo de estudo da Nutrição.

Sugestões de leitura:

STOVER, P.J.; CAUDILL, M.A. Genetic and epigenetic contributions to human nutrition and health: managing genome-diet interactions. *J Am Diet Assoc*, v. 108, p. 1480-1487, 2008.

STEEMBURGO, T.; AZEVEDO, M.J.; MARTINEZ, J.A. Interação entre gene e nutriente e sua associação à obesidade e ao diabetes melito. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 53, n. 5, p. 497-508, 2009.

PANAGIOTOU, G.; NIELSEN, J. Nutritional systems biology: definitions and approaches. *Annu Rev Nutr*, v. 29, p. 329-339, 2009.

FENECH, M. Micronutrients and genomic stability: a new paradigm for recommended dietary allowances (RDAs). *Food and Chemical Toxicology*, v. 40, p. 1113-1117, 2002.