

Nutrigenômica e Câncer: Uma Revisão

Nutrigenomics and Cancer: A Review

Maria Carolina Ferreira Tessarin¹

Marcelo Augusto Mendes da Silva²

Palavras-chave:

Câncer

Nutrigenômica

Compostos bioativos dos alimentos

Expressão gênica.

Resumo

O homem tem aperfeiçoado técnicas para o tratamento do câncer a cada ano, pois o número de casos tem aumentado, estima-se que em 2020 existam mais de 30 milhões de pessoas vivendo com essa enfermidade. Para reverter este quadro, tem-se estudado sobre a Nutrigenômica, que tem como premissa identificar os genes que afetam o risco de dieta relacionados às doenças a nível do genoma e entender os mecanismos que estão por trás das predisposições genéticas em indivíduos. Contudo, o objetivo deste trabalho é estudar a relação entre a Nutrigenômica e o Câncer, enfocando possíveis efeitos e mecanismos de ação no combate e prevenção da doença. O câncer pode ser definido como uma doença provocada por alterações genéticas que favorecem a perda de controle e funções celulares, permitindo o crescimento descontrolado e desordenado das células. Entre suas causas estão: a susceptibilidade genética e a interação entre esta susceptibilidade e os fatores ou as condições resultantes do estilo de vida e do ambiente. Os sinais e sintomas mais comuns, que aumentam a morbimortalidade das pessoas com câncer e prejudicam a qualidade de vida, são: perda ponderal progressiva, anemia, anorexia, dor, náuseas, vômitos e fadiga. As principais modalidades de tratamento desta doença são a cirurgia e a radioterapia/quimioterapia, com apoio de uma equipe multiprofissional. A partir de dados do sequenciamento do DNA humano, constatou-se que, apesar das profundas diferenças existentes entre os indivíduos quanto a seus fenótipos, seus genomas apresentam similaridade de cerca de 99,9%. A variação interindividual de 0,1% se dá por meio de alterações discretas na sequência do DNA conhecidas como polimorfismos de nucleotídeo único (SNP), que existem aos milhões no genoma humano, e podem influenciar o risco para doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT). Nutrientes e Compostos bioativos dos alimentos podem modular a expressão gênica por mecanismos bastante complexos e dinâmicos. A nutrigenômica tem como objetivo principal o estabelecimento de dietas personalizadas, com base no genótipo, para a promoção da saúde e a redução do risco de DCNT, como o câncer. Mas ainda é necessário a realização de diversos estudos nessa área.

Artigo
Original

Original
Paper

Cadernos UniFOA
Edição Especial do Curso de Nutrição - maio/2013

¹ Curso de Nutrição do Centro Universitário de Volta Redonda – UniFOA, Volta Redonda, RJ, Brasil.

² Mestre em Ciência dos Alimentos. Docente do Curso de Nutrição do UniFOA.

Abstract

The man has perfected techniques for the treatment of cancer each year because the number of cases has increased, it is estimated that in 2020 there are more than 30 million people living with this disease. To redress this, we have studied on Nutrigenomics, which is premised on identifying genes that affect the risk of diet-related diseases at the genome and to understand the mechanisms behind the genetic predispositions of individuals. However, the objective of this study is to examine the relationship between nutrigenomics and cancer, focusing on possible effects and mechanisms of action in combating and preventing disease. Cancer can be defined as a disease caused by genetic changes that favor the loss of control and cellular functions, allowing the uncontrolled growth of cells and disorganized. Other causes are: genetic susceptibility and the interaction between this susceptibility and the factors or conditions resulting from the lifestyle and the environment. The signs and symptoms that increase morbidity and mortality of people with cancer and harm the quality of life, are progressive weight loss, anemia, anorexia, pain, nausea, vomiting and fatigue. The main modalities of treatment of this disease are surgery and radiotherapy / chemotherapy, with the support of a multidisciplinary team. The data from the sequencing of human DNA, it was found that, despite the profound differences between individuals as to their phenotype, their genomes have similarity of about 99.9%. The individually variation of 0.1% occurs through subtle changes in the DNA sequence known as single nucleotide polymorphisms (SNPs), which exist by the millions in the human genome, and may influence the risk for chronic non-communicable diseases. Nutrients and bioactive food compounds can modulate gene expression by mechanisms quite complex and dynamic. The Nutrigenomics has as main objective the establishment of customized diets based on genotype, to promote health and reduce the risk of non-communicable diseases such as cancer. But it is still necessary to conduct several studies in this area.

Keywords

Cancer
Nutrigenomics
Bioactive food components
Gene expression.

1. Introdução

O câncer é conhecido desde a Grécia Antiga. Os mais antigos registros sobre o câncer são os papiros egípcios por volta do ano de 1600 a.C. São quase dois mil anos de luta contra essa patologia. O homem tem aperfeiçoado técnicas para o tratamento a cada ano que se passa, mas até hoje não se conhece tudo sobre a doença (CUFFA et al., 2001).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer atinge pelo menos 9 milhões de pessoas e mata cerca de 5 milhões por ano, sendo atualmente a segunda causa de morte por doença na maioria dos países, inclusive no Brasil (CUPPARI, 2005).

Em 2020, estima-se que sejam diagnosticados, anualmente, 15 milhões de casos novos no mundo, que existam mais de 30 milhões de pessoas vivendo com este tipo de acometimento e que ocorram 10 milhões de mortes por

estas enfermidades (WHO, 2002). Nos países em desenvolvimento, há projeção de aumento mais rápido dos casos de câncer nas próximas décadas. Esses países podem representar 70% da carga mundial da doença em 2030 se não houver mudança na tendência observada atualmente, em função do envelhecimento da população associado à adoção do estilo de vida dos países desenvolvidos, em especial o aumento do consumo per capita de tabaco e maior consumo de dietas com gorduras e baixo conteúdo de fibras (NCI, 2006).

De acordo com o recente relatório da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC)/OMS, o impacto global desta doença mais que dobrou em 30 anos. Estimou-se que, no ano de 2008, ocorreriam cerca de 12 milhões de casos novos de câncer e 7 milhões de óbitos. O contínuo crescimento populacional, bem como seu envelhecimento, afetará de forma significativa o impacto do câncer no

mundo. Esse impacto recairá principalmente sobre os países de médio e baixo desenvolvimento. Os cânceres mais incidentes em 2008 foram o câncer de pulmão, mama e cólon e reto. Para América do Sul, Central e Caribe, estimou-se em 2008 cerca de um milhão de novos casos e 589 mil óbitos. Em homens, o mais comum foi o de próstata, seguido por pulmão, estômago e cólon e reto. Nas mulheres, o mais frequente foi o de mama, seguido do colo do útero, cólon e reto, estômago e pulmão (WHO, 2008).

Estudos epidemiológicos tem demonstrado de forma consistente a relação entre o consumo abundante de alimentos de origem vegetal, como frutas, hortaliças, cereais integrais, leguminosas, nozes e chá, com o menor risco de desenvolver vários tipos de câncer com maior ingestão de, pelo menos, uma das categorias de hortaliças ou frutas. Esse efeito é particularmente expressivo para os cânceres do sistema digestivo. Tais observações sugerem que os alimentos de origem vegetal são fontes essenciais de moléculas com propriedades preventivas. Essa hipótese é reforçada por dados experimentais obtidos de estudos que usaram modelos animais e celulares, nos quais moléculas isoladas de várias fontes alimentares interferiram no desenvolvimento de vários cânceres (CUPPARI, 2009). O consumo recomendado pela OMS é de pelo menos cinco porções diárias de frutas e vegetais – em torno de 400g por dia. (BRASIL, 2006a).

Contudo, tem-se estudado sobre a Nutrigenômica para a possibilidade de diminuição de ocorrências de casos de câncer em todo o mundo e consequentemente diminuição dos custos com a doença. Desde o início da década de 1990, ressalta-se que a regulação da expressão gênica por nutrientes representa uma das principais fronteiras de estudo na área de nutrição. Apesar disso, durante essa década a nutrição foi bastante lenta na aplicação das oportunidades oferecidas pela biologia molecular. Por outro lado, observou-se, recentemente, a integração dessas duas áreas na disciplina de nutrigenômica. Mais especificamente, a nutrigenômica surgiu no contexto pós-genoma humano e é considerada área-chave para a nutrição nessa década (CUPPARI, 2009).

A nutrigenômica tem como premissa identificar os genes que afetam o risco de dieta

relacionados às doenças a nível do genoma e entender os mecanismos que estão por trás das predisposições genéticas em indivíduos (ADERKANI; JABBARI, 2009).

O presente trabalho tem por objetivo, estudar a relação entre a Nutrigenômica e o câncer, enfocando possíveis efeitos e mecanismos de ação no combate e prevenção da doença.

Para o mesmo, foi realizada uma extensa pesquisa bibliográfica a fim de identificar trabalhos científicos relevantes para o estudo. Artigos foram selecionados entre 1998 e 2010 e obtidos em buscas extensivas em banco de dados bibliográficos, incluindo Medline, Scielo, Lilacs e Bibliomed. Também foram consultados livros relacionados ao assunto.

2. Desenvolvimento

2.1. Definição e processo de formação do Câncer

O câncer pode ser definido como uma doença provocada por alterações genéticas que favorecem a perda de controle e funções celulares, permitindo o crescimento descontrolado e desordenado das células. Isso ocorre devido a mutações somáticas em genes que controlam o ciclo de proliferação celular como as proto-oncogenes, que estimulam o processo de divisão celular, e nos genes supressores de tumor que inibem o processo de divisão celular. Os proto-oncogenes, quando sofrem mutações, tornam-se oncogenes e causam multiplicação celular excessiva, enquanto os genes supressores contribuem para o desenvolvimento do câncer quando são inativados (PATRÍCIO, 2010).

O corpo humano é todo formado por células que se organizam em tecidos e órgãos. As células normais se dividem, amadurecem e morrem, renovando-se a cada ciclo. O câncer se desenvolve quando células anormais deixam de seguir esse processo natural, sofrendo mutação que pode provocar danos em um ou mais genes de uma única célula. Os genes são segmentos do DNA – sigla em inglês para ácido desoxirribonucléico, o reservatório das moléculas de informação genética – que controlam as funções normais das células. Quando danificada, a célula se divide descontrolada-

mente e produz novas células anormais. Se falham os sistemas de reparo e imunológico na tarefa de destruir e limitar essas células anormais, as novas vão se tornando cada vez mais anormais, eventualmente produzindo células cancerosas. As células cancerosas se dividem mais rapidamente do que as normais e geralmente são bem desorganizadas. Com o tempo, podem se empilhar umas sobre as outras, formando uma massa de tecido chamada tumor (BRASIL, 2006a).

2.1. Causalidades

A busca de explicações para o aparecimento do câncer tem envolvido cada vez mais investimento em pesquisa nas áreas: médica, biológica, epidemiológica e social. A partir de estudos sobre a distribuição dos tipos de câncer nas populações e os fatores de risco, foram identificados padrões diferenciados entre países e em cada país. Esta compreensão, entretanto, não é suficiente para que se entenda o motivo pelo qual certos indivíduos adoecem ou tenham risco maior de adoecer do que outros. Hoje se reconhece que o aparecimento do câncer está diretamente vinculado a uma multiplicidade de causas, suficientes para constituírem uma causa necessária. Não há dúvida de que em vários tipos de câncer a susceptibilidade genética tem papel importante, mas é a interação entre esta susceptibilidade e os fatores ou as condições resultantes do modo de vida e do ambiente que determina o risco do adoecimento por câncer (COLDITZ et al., 2006).

Muitos estudos epidemiológicos confirmaram a contribuição específica de fatores relacionados a modo de vida e ambiente na etiologia do câncer. Em 2001 pesquisadores da *Harvard School of Public Health* liderados por Goodarz Danaei estimaram que 35% das mortes por câncer no mundo poderiam ser atribuídas ao efeito combinado de nove fatores de risco, separados em cinco grupos: dieta e inatividade física, substâncias aditivas (uso de tabaco e álcool), saúde sexual e reprodutiva (infecções sexualmente transmissíveis), riscos ambientais (poluição do ar, combustíveis sólidos, tabagismo passivo) e contaminação venosa pelo vírus de hepatite B e C (DANAELI, 2005).

Os padrões de vida sedentária passaram a ser exportados pelos países desenvolvidos

para os países pobres, nos quais predominavam infecções causadas pelo *Helicobacter*, o papilomavírus humano (HPV), os vírus de hepatite B e C – de estômago, colo do útero e fígado, respectivamente – agentes associados aos cânceres conhecidos como “do subdesenvolvimento”. Nos dias atuais, esta situação se agrava quando, ao mesmo tempo, por conta da melhora paradoxal das condições sociais nas diversas regiões do mundo, é nítido o aumento da expectativa de vida, deixando as pessoas mais expostas a estes fatores por períodos mais longos (BRASIL, 2006a).

De acordo com Cuppari (2009), examinando as causas responsáveis pelo desenvolvimento dessa doença, uma minoria de cânceres é causada por fatores que escapam realmente ao nosso controle. Por exemplo, os fatores hereditários são uma causa importante de câncer, mas não tem papel capital percebido pela população: os estudos realizados até hoje, notadamente aqueles com gêmeos idênticos, indicam que um máximo de 15% dos cânceres são causados por genes defeituosos, transmissíveis por hereditariedade.

As causas verdadeiras do câncer se distanciam das crenças populares no que se refere à poluição ambiental, pois, longe de ser um fator decisivo de desenvolvimento de câncer, a exposição à poluição do ar e da água, assim como aos resíduos de pesticidas, apresentam apenas 2% dos casos de câncer. O mesmo ocorre com os pesticidas residuais de frutas e hortaliças. Estes pesticidas estão presentes em quantidades ínfimas e nenhum estudo mostrou que eles poderiam provocar um câncer em tão pequenas doses. Contudo, os fatores dificilmente controláveis, sejam eles de origem hereditária, ambiental ou viral, são responsáveis por cerca de 30% de todos os tipos de câncer. Inversamente, vários fatores diretamente ligados ao estilo de vida das pessoas, como o tabagismo, o sedentarismo, a obesidade, a composição do regime alimentar, bem como o uso abusivo de álcool e de entorpecentes, são as causas diretas do desenvolvimento de cerca de 70% dos cânceres (BÉLIVEAU; GINGRAS, 2007).

Confirmando os dados apresentados anteriormente, Danaei et al. (2005), relataram que mais de um terço das mortes por câncer no mundo podem ser atribuídas a nove fatores de risco potencialmente modificáveis (tabagismo,

consumo de álcool, baixo consumo de frutas, legumes e verduras, inatividade física, sobrepeso e obesidade, fumaça proveniente da queima de combustíveis sólidos em ambientes fechados, poluição urbana do ar, sexo sem proteção e injeções contaminadas em unidades de saúde).

2.1. Epidemiologia

No Brasil, as estimativas do INCA – MS, para o ano de 2010, foram válidas também para o ano de 2011. Essas estimativas aponta-

ram para a ocorrência de 489.270 casos novos de câncer. Os tipos mais incidentes, à exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, serão os cânceres de próstata e de pulmão no sexo masculino e os cânceres de mama e do colo do útero no sexo feminino. Em 2010, esperou-se 236.240 casos novos para o sexo masculino e 253.030 para sexo feminino, como exemplificado nos quadros 1 e 2.

Quadro 1- Estimativas para o ano 2010 das taxas brutas de incidência por 100 mil e de número de casos novos por câncer, em homens, segundo localização primária*

Localização Primária Neoplasia maligna	Estimativa dos Casos Novos			
	Estado		Capital	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Próstata	52.350	53,84	14.050	66,25
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.800	18,37	4.980	23,53
Estômago	13.820	14,25	3.490	16,48
Cólon e Reto	13.310	13,73	4.570	21,61
Cavidade Oral	10.330	10,64	2.920	13,74
Esôfago	7.890	8,12	1.610	7,37
Leucemias	5.240	5,40	1.440	6,84
Pele Melanoma	2.960	3,04	850	3,72
Outras Localizações	59.130	61,01	18.590	87,67
	182.830	188,66	52.500	247,59
Pele não Melanoma	53.410	55,12	11.880	55,97
	236.240	243,77	64.380	303,50

*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10

Fonte: (BRASIL, 2010)

A distribuição dos casos novos de câncer segundo localização primária mostra-se heterogênea entre Estados e capitais do país. As regiões Sul e Sudeste apresentam as maiores taxas, enquanto que as regiões Norte e Centro-Oeste apresentam as menores taxas, como mostra o quadro 3 (BRASIL, 2010).

Quadro 2- Estimativas para o ano 2010 das taxas brutas de incidência por 100 mil e de número de casos novos por câncer, em mulheres, segundo localização primária*

Localização Primária Neoplasia maligna	Estimativa dos Casos Novos			
	Estado		Capital	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Mama Feminina	49.240	49,27	17.540	74,56
Colo do Útero	18.430	18,47	5.280	22,50
Cólon e Reto	14.800	14,80	5.530	23,54
Traqueia, Brônquio e Pulmão	9.830	9,82	3.130	13,37
Estômago	7.680	7,70	2.340	9,94

Leucemias	4.340	4,33	1.330	5,52
Cavidade Oral	3.790	3,76	1.090	4,48
Pele Melanoma	2.970	2,92	860	3,38
Esôfago	2.740	2,69	660	2,55
Outras Localizações	78.770	78,83	28.510	121,33
	192.590	192,74	66.270	282,03
Pele não Melanoma	60.440	60,51	12.800	54,45
	253.030	253,23	79.070	336,52

*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10

Fonte: (BRASIL, 2010)

Quadro 3- Estimativas para o ano 2010 de número de casos novos de câncer, por região*

Localização Primária	Norte	Nordeste	Centro-Oeste	Sul	Sudeste
Mama Feminina	1.350	8.270	2.690	9.310	27.620
Traqueia, Brônquio e Pulmão	1.080	3.950	1.760	7.230	13.610
Estômago	1.300	4.280	1.270	4.090	10.560
Próstata	1.960	11.570	3.430	9.820	25.570
Colo do Útero	1.820	5.050	1.410	3.110	7.040
Cólon e Reto	620	3.040	1.580	6.150	16.720
Esôfago	260	1.530	580	3.040	5.220
Leucemias	560	2.070	650	1.790	4.510
Cavidade Oral	410	2.810	800	2.510	7.590
Pele Melanoma	180	540	250	2.020	2.940
Outras	5.260	14.780	8.090	28.810	80.960
Pele não Melanoma	4.320	31.460	7.830	24.600	45.640

*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10

Fonte: (BRASIL, 2010)

Em relação aos custos com o crescente número de neoplasias relatados nos Estados Unidos, no período entre 1991 e 2006, o custo das terapias medicamentosas em oncologia aumentou dez vezes em comparação com um aumento de três vezes nos custos da terapia para outras áreas assistenciais (BOSANQUET; SIKORA, 2006). No Brasil, no período de 2000 a 2005, o número de internações da área de oncologia no SUS teve um incremento de

28%, indo de cerca de 330.000 para 423.000, o que pode refletir uma melhor capacidade de acesso ao sistema (BRASIL, 2006a). No entanto, os gastos federais com a assistência oncológica, nesse mesmo período, cresceram muito, como demonstra a figura 1, não havendo melhoria nos indicadores de mortalidade por câncer no país (BRASIL, 2006b).

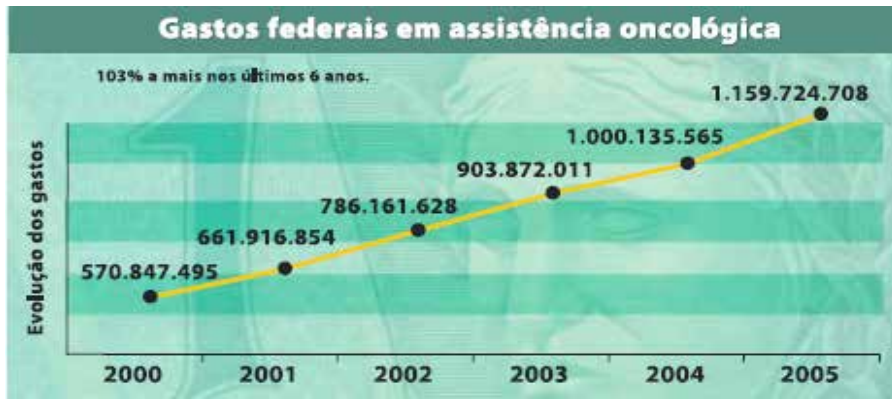


Figura 1- Gastos federais em assistência oncológica.

Fonte: BRASIL, (2006b).

2.1. Implicações Clínicas e Nutricionais

As manifestações clínicas do câncer dependem do tipo, da localização do tumor e do estadiamento. Os sinais e sintomas mais comuns são: perda ponderal progressiva, anemia, anorexia, dor, náuseas, vômitos e fadiga. Esses sintomas aumentam a morbimortalidade de indivíduos com câncer e prejudicam sua qualidade de vida (TOSCANO et al., 2008).

As principais implicações nutricionais são a desnutrição e a caquexia. A desnutrição é definida pelo Ministério da Saúde como a expressão biológica da carência prolongada da ingestão de nutrientes essenciais ao organismo humano (BRASIL, 2007). Tal condição acomete a maioria dos sistemas orgânicos do hospedeiro, principalmente o gastrointestinal, o hematopoiético e o imunológico. A desnutrição é o diagnóstico secundário mais comum em pacientes com câncer. Geralmente, o maior risco nutricional acomete portadores de tumores sólidos e está associado, ainda, ao tratamento antineoplásico (GARÓFOLO, 2005). Estudos mostram a frequência de perda de peso e desnutrição entre 31% a 87%, variando de acordo com a localização e estágio do tumor. No Brasil, estudo de prevalência de desnutrição hospitalar, verificou que 66% dos pacientes portadores de câncer estavam desnutridos, indicando que a presença do tumor aumentou o risco para a ocorrência de desnutrição em 3,7 vezes (TOSCANO et al., 2008).

O estudo do Veterans Affairs Cooperative, citado por Toscano et al. (2008), identificou como desnutridos 39% dos pacientes submetidos a grandes cirurgias por

câncer. Wilson (2000) afirma que 66% dos pacientes portadores de câncer hospitalizados desenvolvem desnutrição protéico-energética com consequente perda muscular progressiva, além de modificações na função e na composição corporal. Bosaeus et al. (2002) em estudo com 297 pacientes com diagnóstico de tumor maligno, encontraram perda de peso maior que 10% em 43% dos pacientes e 48% dos estudados com hipermetabolismo. Sarhill et al. (2003) concluíram, em seu estudo com 352 pacientes com neoplasia maligna e doença metastática, que homens apresentam maior frequência e extensão de perda de peso em comparação às mulheres.

O termo caquexia é derivado do grego “cacos” (ruim) e “xia” (condição) (SARHILL et al., 2003). Tal condição é uma síndrome clínica caracterizada pela presença de anorexia, perda de peso involuntária, diminuição da capacidade funcional, depleção progressiva de massa magra e tecido adiposo (WILSON, 2000). A caquexia é considerada desnutrição protéico-energética grave e pode acometer 50% dos pacientes oncológicos (RUBIN, 2003). A mesma é resultado de causas complexas e multifatoriais, divididas em dois grupos: alterações metabólicas do hospedeiro, baixa ingestão de nutrientes e má absorção. Estas alterações compreendem a resposta sistêmica inflamatória, o aumento da síntese hepática de proteínas de fase aguda, resultando em depleção de aminoácidos essenciais (MARTIGNONE et al., 2003). Pacientes caquéticos apresentam diminuição da capacidade funcional, resposta reduzida à quimioterapia e menor sobrevida. Nesses pacientes,

a perda de peso superior a 30% é invariavelmente fatal (TISDALE, 2000).

2.1. Tratamento

O passo fundamental para o tratamento adequado do câncer é o diagnóstico, incluindo o estadiamento, no qual se baseará o planejamento terapêutico. Para isso é essencial que a rede de serviços de saúde conte com especialistas nas áreas clínica e cirúrgica, além de procedimentos como a endoscopia, histopatologia, imagenologia, citologia e estudos laboratoriais, como o dos marcadores tumorais. Os diagnósticos precoces aumentam a possibilidade de cura para alguns cânceres e reduzem a morbidade resultante da doença e de seu tratamento. Este deve constar de história clínica e exame físico detalhados e, sempre que possível, de visualização direta da área atingida, utilizando exames endoscópicos. Na área em que houver alteração, o tecido deverá ser biopsiado e encaminhado a exame histopatológico, confirmando-se ou não o diagnóstico (BRASIL, 2006a).

O tratamento é um dos componentes do programa nacional de controle do câncer. As metas são, principalmente, cura, prolongamento da vida útil e melhora da qualidade de vida. As principais modalidades de tratamento são a cirurgia e a radioterapia/quimioterapia (incluindo manipulação hormonal), com apoio de outras áreas técnico-assistenciais, como enfermagem, farmácia, serviço social, nutrição, fisioterapia, reabilitação, odontologia, psicologia clínica, psiquiatria e a estomaterapia (cuidados de ostomizados). Embora cada área tenha papel bem-estabelecido, a abordagem multidisciplinar integrada é mais efetiva do que uma sucessão de intervenções isoladas no manejo do paciente (WHO, 2002).

Cirurgia e radioterapia são apropriadas para tratamento da doença localizada e regional, e pode curar nos estádios precoces do câncer, especialmente quando há uma política de detecção precoce. Em geral, radioterapia e cirurgia têm papel limitado no câncer em estádios avançados. A quimioterapia pode curar alguns tipos de câncer e ter atuação efetiva em doenças disseminadas, como na doença de Hodgkin, linfomas não-Hodgkin de alto grau

e leucemias, além de ser válida na palição de várias outras doenças (WHO, 2002).

2.1. Biologia Molecular

Com os avanços na biologia molecular surge o Projeto Genoma Humano (PGH), cujo objetivo é identificar todos os genes responsáveis pelas características normais e patológicas de um indivíduo (FÉRES et al., 2008). Segundo Cuppari (2009), o termo genoma refere-se à totalidade do material genético que se encontra nos cromossomos de um organismo. Seres humanos normalmente apresentam 23 pares de cromossomos, dos quais 22 são autossômicos e 1 é sexual (XX ou XY). No núcleo das células, esses cromossomos, compostos por DNA, com carga negativa, encontram-se enrolados em torno de um conjunto de histonas, que são proteínas com carga positiva. Essa associação entre DNA e proteína, chamada de cromatina, permite a compactação nuclear dos cromossomos, que são moléculas longas. O genoma humano contém cerca de 3 bilhões de nucleotídeos, que são compostos por um açúcar, a desoxirribose, que se liga a um fosfato e a uma base de adenina, citosina, guanina ou timina.

Os genes podem ser definidos como unidades fundamentais da hereditariedade que contêm informações para a produção de diferentes proteínas necessárias ao funcionamento das células. De acordo com dados obtidos no PGH, estima-se que o genoma humano é composto por cerca de 30 mil genes, que são responsáveis por produzir mais de 100 mil proteínas diferentes (PATRÍCIO, 2010).

Essas proteínas do organismo são sintetizadas em um processo denominado expressão gênica, que ocorre em duas etapas fundamentais: transcrição e tradução. As proteínas envolvidas em processos nutricionais são, por exemplo, os hormônios como a insulina; receptores, como o da própria insulina; transportadores de nutrientes, como as interleucinas; fatores de transcrição; e, ainda, enzimas, que participam das diferentes reações bioquímicas que compõem o metabolismo. A informação para produção de todas essas proteínas se encontra nas sequências de bases do DNA que caracterizam os genes (CUPPARI, 2009).

Durante a transcrição, etapa da expressão gênica, ocorre a produção de uma molécula de RNA dentro do núcleo celular. Essa molécula, também denominada de transcrito primário, é produzida a partir de uma sequência informada em duas fitas de DNA, com auxílio de uma enzima denominada RNA-polimerase. Diferentemente do DNA, o RNA contém a base uracila no lugar da timina, um açúcar ribose, ao invés de desoxirribose, e encontra-se na forma de fita simples. Para que a transcrição se inicie é necessário que a enzima RNA-polimerase se posicione na região promotora do gene. A ligação de proteínas, os fatores de transcrição, aos elementos de resposta (sequências específicas na região promotora) pode promover ou inibir a transcrição do gene. Mais especificamente, os fatores de transcrição podem induzir alterações conformacionais no gene e, dessa forma, influenciar a capacidade de ligação da RNA-polimerase à região promotora. Pode-se dizer que o promotor gênico funcionaria como um “interruptor do gene”, que seria “ligado” ou “desligado” pelos fatores de transcrição (HESKETH et al., 1998).

Após se ligar a região promotora, a RNA-polimerase separa a dupla fita de DNA e polimeriza nucleotídeos de RNA de acordo com a sequência de uma das duas fitas do DNA. Isso significa que para cada adenina, citosina, guanina e timina na fita molde de DNA serão pareados uma adenina, citosina, guanina e uracila no transcrito primário. O final da transcrição ocorre quando a RNA-polimerase atinge a região específica no gene, denominada sequência de terminação (HESKETH et al., 1998).

Ainda no núcleo, o transcrito primário é submetido a diferentes procedimentos, que incluem a retirada dos íntrons (sequências que não codificam aminoácidos) por um processo denominado de *splicing*, e junção dos éxons (sequências que codificam aminoácidos) sen-

do, então, transformado na molécula de RNA mensageiro, também denominado transcrito maduro (KAUWELL, 2005).

Durante a tradução, outra etapa da expressão gênica, que ocorre no citoplasma, o RNA mensageiro terá sua mensagem traduzida nos ribossomos e originará a proteína, que exercerá a função biológica (Figura 2). Nesse caso, cada três bases no RNA mensageiro representam um códon, que codifica ou não para um aminoácido. Das 64 combinações de tripletos de bases do RNA (combinações das bases adenina, citosina, guanina e uracila), 3 não codificam para aminoácido e representam os códons de parada da síntese proteica (UAA, UAG e UGA), enquanto os outros 61 códons codificam para os 20 aminoácidos. Isso significa que um mesmo aminoácido pode ser codificado por diferentes códons, de modo que se diz que o códon genético é degenerado ou redundante (KAUWELL, 2005).

A partir de dados do sequenciamento do DNA humano, constatou-se que, apesar das profundas diferenças existentes entre os indivíduos quanto a seus fenótipos, como cor da pele, tipo de cabelo, peso e altura, seus genomas apresentam similaridade de cerca de 99,9%. A pequena variação interindividual de 0,1% se dá, principalmente, por meio de alterações discretas na sequência do DNA conhecidas como polimorfismos de nucleotídeo único (SNP, pronunciam-se “snips”), que existem aos milhões no genoma humano. Muitas vezes, os SNPs podem levar a mudanças na estrutura, função, quantidade ou localização das proteínas codificadas, alterando inúmeros processos fisiológicos. Além de interferirem em características físicas, os SNPs também podem influenciar o risco para doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT), necessidades de nutrientes e resposta aos alimentos (CONTI et al., 2010).

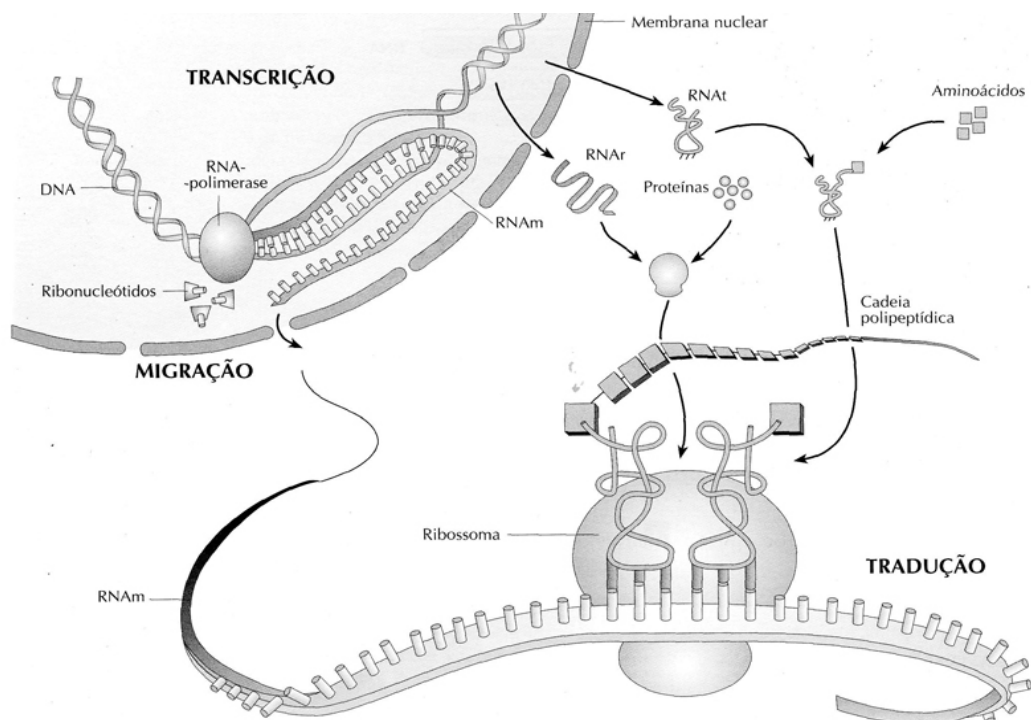


Figura 2- Modelo geral da síntese proteica.

Fonte: GONDOMAR (2011).

2.1. Interação Gene – Dieta

A influência da Nutrição na saúde e na doença não poderá ser elucidada sem um profundo entendimento acerca da influência dos nutrientes e compostos bioativos dos alimentos no genoma (MÜLLER; KERSTEN, 2003). Evidências sugerem que os alimentos oferecem vantagens sobre os seus constituintes isolados no tratamento do câncer. Isto pode ser devido à presença de vários compostos bioativos na alimentação que exercem efeitos sinérgicos ou aditivos (ADERKANI; JABBARI, 2009).

Do ponto de vista nutrigenômico, nutrientes e compostos bioativos podem ser entendidos como sinais da dieta que, ao serem detectados por sensores celulares, desencadearão alterações na expressão gênica, ou seja, aumento e/ou redução da síntese de proteínas, de modo que ocorram adaptações às mudanças metabólicas e a homeostase seja mantida (MÜLLER; KERSTEN, 2003).

Esses componentes de alimentos podem modular a expressão gênica por mecanismos bastante complexos e dinâmicos (OMMEN, 2004), independente de hormônios (PÉGORIER et al., 2004). Essa versatilidade no controle da síntese de diferentes proteínas,

em última instância resulta em um impacto profundo no fenótipo celular e amplia a influência de componentes dos alimentos, não apenas como provedores de energia ou cofatores enzimáticos, em processos como o metabolismo, proliferação, diferenciação e morte celular, frequentemente alterados em DCNT (CORTHESEY-THEULAZ et al., 2005). Vale destacar que na regulação da expressão gênica frente a alterações nutricionais, tanto os sistemas hormonal e/ou neural quanto os próprios nutrientes e compostos bioativos e seus metabólitos têm papel importante (PÉGORIER et al., 2004).

A capacidade de nutrientes e compostos bioativos dos alimentos modular a expressão gênica deverá ser considerada na escolha de alimentos específicos com a finalidade de se evitar a ocorrência de DCNT (Figura 3). Apesar de sua menor potência quando comparados a moléculas sintéticas, nutrientes e compostos bioativos dos alimentos podem atuar de forma sinérgica por se encontrarem em diferentes combinações nos alimentos (CONTI et al., 2010).

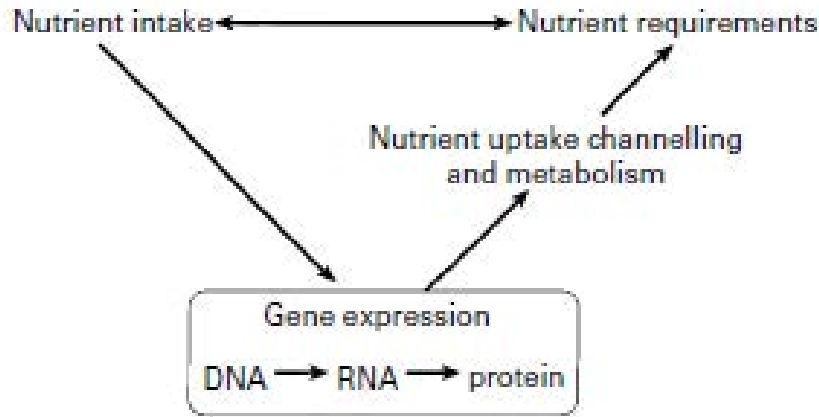


Figura 3- Inter-relações da nutrição e expressão gênica.

Fonte: HESKETH et al. (1998).

Nesse contexto, faz-se importante considerar a dinâmica natural dessa interação, que percorre durante toda a vida. Em função disso, existem os níveis de interações. O primeiro está relacionado à fase fetal, em que mesmo no útero, a criança possa ter sua primeira interação gene-nutriente; a segunda se refere a um erro congênito no metabolismo, tornando a alimentação do primeiro ano de vida um fator importante no estado de saúde ou doença; por fim, o terceiro nível de interação, ocorre devido às doenças multifatoriais, em que por um longo período de tempo houve uma exposição ao mesmo tipo de dieta (FUJII et al., 2010).

O emprego correto do termo nutriente pode contribuir para melhor analisar a interação que há entre gene e dieta de cada um, propiciando bioindicadores específicos, uma vez que os nutrientes podem influenciar ou regular processos como de transcrição do DNA (FUJII et al., 2010). Segundo Young (2002), nutriente é um “componente físico, químico e fisiológico da dieta, que serve como um significativo substrato energético ou um precursor para a síntese de macromoléculas ou de outros componentes necessários para a diferenciação celular normal, crescimento, renovação, reparação, defesa e/ou manutenção ou um sinalizador molecular, cofator ou determinante da estrutura celular normal, função e/ou um promotor da integridade da célula e do órgão”.

Nutrientes e compostos bioativos dos alimentos podem influenciar a expressão gênica de forma direta ou indireta. Na forma direta, os nutrientes e compostos bioativos, ou ainda seus metabólitos, atuam no interior do núcleo da célula, lá se ligam a fatores de

transcrição e induzem ou inibem a transcrição do gene. Como exemplo de forma direta, os ácidos graxos e vitaminas como A e D, que interagem com fatores de transcrição representados por receptores nucleares. Já na forma indireta, esses componentes de alimentos não se ligam diretamente a fatores de transcrição no núcleo, nesse caso, sua ação ocorre no citoplasma da célula ou mesmo fora dela, em nível de membrana plasmática. Como exemplo da forma indireta, o resveratrol (vinho tinto), catequinas (chá verde) e genisteína (soja) que são capazes de inibir, por exemplo, a ativação do fator nuclear de transcrição kappa B (NFκB) (CUPPARI, 2009).

NF-κB (fator nuclear kappa B) é um complexo protéico que desempenha funções como fator de transcrição. O mesmo pode ser encontrado em quase todos os tipos de células animais e está envolvido na resposta celular a estímulos como o estresse, citocinas, radicais livres, radiação ultravioleta, oxidação de LDL e antígenos virais e bacterianos. NF-κB desempenha um papel fundamental na regulação da resposta imunitária à infecção. Consistente com este papel, a regulação incorreta de NF-κB tem sido ligada ao cancro, a doenças inflamatórias e auto-imunes, choque séptico, infecção viral e também a desenvolvimento imunitário impróprio (ALBENSI; MATTSON, 2000).

2.1. Nutrigenômica e Câncer

O foco de estudo da Nutrigenômica, baseia-se na interação gene-nutriente, que pode ocorrer de duas formas: nutrientes e compostos bioativos dos alimentos (CBA) que

influenciam o funcionamento do genoma e variações no genoma que influenciam a forma pela qual o indivíduo responde à dieta. Esta recente ciência tem como objetivo principal o estabelecimento de dietas personalizadas, com base no genótipo, para a promoção da saúde e a redução do risco de DCNT, como o câncer (FIALHO et al, 2008).

Estudos de prevenção de câncer têm mostrado que todas as vias de sinalização importantes desreguladas em diferentes tipos de câncer são afetadas por nutrientes. Caminhos estudados incluem: o metabolismo carcinogênico, reparo do DNA, proliferação celular / apoptose, diferenciação, inflamação, equilíbrio oxidante / antioxidantes e angiogênese. Até agora, mais de 1000 diferentes tipos de fitoquímicos foram identificados com atividades de prevenção do câncer (ADERKANI; JABBARI, 2009).

Como já citado no presente trabalho, sabe-se que a dieta é um dos fatores determinantes no prognóstico do Câncer. Atualmente, pode-se afirmar que compostos bioativos da dieta como a curcumina, a genisteína, o resveratrol, o ácido ursólico, o licopeno, a capsaicina, a silimarina, as catequinas, as isoflavonas, o indol-3-carbinol, as saponinas, os fitosteróis, a luteína, a vitamina C, o folato, o beta caroteno, a vitamina E, os flavonóides, o selênio e as fibras dietéticas atuam como agentes protetores contra o câncer (AGGARWAL; SHISHODIA, 2006).

Uma alimentação rica em gorduras e açúcares, pobres em fibras e vegetais está associada, por exemplo, ao câncer de cólon. Com a industrialização, houve muitas mudanças na forma de disponibilização dos alimentos. As farinhas, por exemplo, para fazer pães e massas são extremamente refinadas e suas fibras são removidas. Esse tipo de câncer pode ser evitado com uma ingestão adequada de frutas, legumes e verduras frescas, bem como de grãos integrais. Já uma dieta rica em sal e alimentos que contém conservantes como nitrato e nitrito está associada ao risco de câncer de estômago (PATRÍCIO, 2010).

A metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) é um gene-chave para as reações de metilação no câncer. Vários estudos têm publicado que o polimorfismo C667T causa uma diminuição da atividade enzimática e

está inversamente associado com a presença de câncer colorretal e leucemia linfocitária aguda. Uma dieta baixa em folato, vitaminas B12 e B6 se associam também com um maior risco de câncer entre aqueles com o genótipo MTHFR (MARTI, 2005).

O brócolis da família das crucíferas (que compreende além do brócolis, a couve-flor e o repolho), durante o processo de mastigação do mesmo, pela ação da miozinase, a glicorafinina presente neste legume, se transforma em sulforafano, que é um composto bioativo, que tem a capacidade de ativar o fator de transcrição NRF2, é uma importante molécula anticarcinogênica. O sulforafano favorece a eliminação de toxicantes como o benzo[a]pireno (BÉLIVEAU; GINGRAS, 2007; CUPPARI, 2009).

Para pessoas que tem o risco aumentado para o desenvolvimento do câncer, por apresentarem polimorfismos em genes que codificam a enzima glutatona S-transferase, o consumo de crucíferas aumentaria o poder de indução dessas enzimas inibindo o processo de ativação dos carcinógenos (YOUNG-SAM et al., 2004).

Outro exemplo seriam as catequinas, presentes no chá verde, que participam na prevenção de neoplasias malignas com possíveis efeitos protetores do dano causado pelos radicais livres (RL) no DNA das células e também na indução de apoptose nas células tumorais (ROSENGREN, 2003).

Padilha e Pinheiro (2004) relataram que os possíveis mecanismos responsáveis pela inibição da carcinogênese pelo ácido linoléico conjugado (CLA) incluem: a redução da proliferação celular, alteração nos componentes do ciclo celular, e mediação na inibição da apoptose. Além disso, o CLA modula marcadores do sistema imune e a formação de eicosanóides, atuando no metabolismo lipídico e na expressão genética.

2.1. Estudos relacionados ao tema

As suspeitas de que a dieta era um fator de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas foi inicialmente estabelecida por estudos epidemiológicos. Dentre a relação da dieta com as doenças ligadas a ela, as doenças crônicas como o câncer, diabetes, doenças neurológicas, obesidade, osteoporose, e outras

variedades de origem inflamatórias serão as mais beneficiadas com as pesquisas em nutri-genômica (DEBUSK et al., 2005).

Em um estudo sobre a ocorrência de carcinoma hepatocelular em população sudanesa, foi relatado uma forte relação existente entre o risco de desenvolver a doença e o consumo de amendoim contaminados com aflatoxinas no povo sudanês com o genótipo nulo glutathione S-transferase M1 em comparação com aqueles sem este genótipo. Sendo este, um exemplo interessante do complexo de interações entre genética, dieta e doença (ADERKANI; JABBARI, 2009).

Uma análise de dois estudos de coorte e seis estudos caso-controle em populações ocidentais e asiáticas, revisados por Steiner et al. (2008) estimou que a alta ingestão de alimentos com soja pode estar relacionada a uma redução de 30% no risco de câncer de próstata. Para o câncer de mama, uma redução de risco menor, mais forte para as mulheres na pré-menopausa, foi encontrado em uma análise reunindo seis de coorte e 12 estudos caso-controle. Mulheres asiáticas, cujo consumo de soja foi alta durante a puberdade apresentam menor risco para o câncer de mama do que mulheres que não consumiram produtos de soja ou consomem apenas como adultos.

A suplementação de isoflavonas tem sido estudada em relação ao câncer de próstata, como os níveis séricos de Antígeno Prostático Específico (PSA), a velocidade do PSA, os níveis plasmáticos de testosterona, dihidrotestosterona (DHT), insulin-like growth factor 1 (IGF- 1) e IGF binding protein 3 (IGFBP-3). Entre os 11 estudos revisados por Steiner et al. (2008), apenas 4 relataram um efeito significativo nos níveis de PSA. No entanto, a redução no risco de câncer de próstata pode ocorrer sem qualquer redução nos níveis de PSA. Sem efeitos benéficos foram observados nos níveis de esteróides, ou em relação IGF-1/IGFBP-3. Um estudo que comparou a incidência de apoptose em tumores de próstata de pacientes suplementados ou não com isoflavonas de trevo vermelho (160 mg/dia para 7-54 dias), relataram a apoptose significativamente maior nos pacientes suplementados do que nos indivíduos controle, especificamente em regiões de baixo a moderado grau de câncer (Gleason grau 1-3). É interessante notar

que nenhum efeito adverso foi observado em qualquer julgamento. O conjunto de dados disponíveis foram considerados suficientemente encorajadores para justificar o financiamento de estudos de Fase II adicionais pelo NIH.

Messina *et al.* (2006) recentemente discutiram a publicação e em andamento estudos clínicos de câncer de mama. Três duplo-cego, estudos randomizados controlados, relataram nenhum efeito da suplementação de isoflavonas em 1-2 anos na densidade mamográfica usado como um marcador de risco de câncer de mama. A administração de duas semanas de um suplemento de soja (45 mg/dia de isoflavonas) aumentou a proliferação de células epiteliais e receptor de progesterona (PR) expressão no tecido mamário normal, sugerindo um efeito agonista de estrogênio. No entanto, a potencial ligação com a proliferação de células de câncer de mama é difícil de avaliar. Resultados conflitantes têm sido obtidos em relação ao impacto das isoflavonas de soja na hormona relacionada com o câncer de mama, fatores de risco tais como níveis de hormônio esteróide plasma, Globulina Sex Hormone Binding (SHBG) níveis plasmáticos, urinário relação α -hydroxyestrone 2:16, e duração do ciclo menstrual.

Os resultados conflitantes podem ser explicados, pelo menos em parte, por disparidades em projetos experimentais, na forma de isoflavona da administração, a dose, ou a duração do estudo. Além disso, diversas subpopulações podem responder diferentemente ao consumo de isoflavona devido à idade, sexo, origem étnica, polimorfismos dos genes, a história de câncer, fatores de risco conhecidos, estado nutricional, status hormonal ou composição da microbiota do cólon. Neste sentido, os parâmetros mais críticos que afetam as respostas biológicas à ingestão de isoflavonas ainda precisam ser identificados. As populações ou subpopulações, que podem beneficiar ou, possivelmente, pode experimentar alguns efeitos adversos, enquanto as isoflavonas de consumo, também precisam ser identificados (MESSINA et al., 2006).

Outro estudo com composto bioativo na nutri-genômica, são as catequinas, presentes, por exemplo, no chá verde. Nakachi e Eguchi (2003), em estudo de coorte, acompanharam durante 13 anos uma população com idade

inferior a 79 anos. Os autores observaram relação entre o consumo de quantidades elevadas de chá verde e a diminuição no número de mortes por câncer.

O chá verde participa na prevenção de neoplasias malignas pela ação de suas catequinas, com possíveis efeitos protetores do dano causado pelos RL ao DNA das células e também na indução de apoptose nas células tumorais. Rosengren (2003) demonstrou que as catequinas do chá verde podem reduzir a proliferação de células de câncer de mama *in vitro* e diminuir o crescimento de tumor de mama em roedores. Os estudos *in vitro* também demonstraram que a combinação de EGCG (epigallocatechin-3-gallate) e tamoxifeno é sinergicamente citotóxica para células cancerosas. Estes resultados sugerem que as catequinas têm potencial significativo no tratamento do câncer da mama. Estudos epidemiológicos têm sugerido que o consumo elevado de chá verde protege contra o desenvolvimento da gastrite crônica ativa e diminui o risco de câncer do estômago. Além disso, foi demonstrado que a ingestão de chá verde em jejum protege a mucosa intestinal contra a atrofia (ROSENGREN, 2003; SENGER et al., 2010).

Um estudo realizado por Chen e Kong (2005), demonstraram, que as crucíferas como a couve, couve-flor e brócolis podem aumentar a capacidade de destoxificação da célula pela indução da expressão do gene para glutathione S-transferase, enzima de destoxificação, que conjuga molécula de glutathione ao xenobiótico. O sulforafano, composto bioativo do brócolis, ativa o fator de transcrição NRF2, que se encontra no citoplasma inativado pela ligação com um inibidor, a proteína KEAP. Contudo, sulforafano ativaria a quinase JNK, que passaria a fosforilar o próprio NRF2, que ao ser fosforilado, se desligaria de seu inibidor KEAP e se translocaria para o núcleo do enterócito. Lá se ligaria ao promotor do gene para glutathione S-transferase e induziria sua expressão. A maior síntese dessa enzima resultaria em aumento da capacidade de destoxificação de carcinógenos por parte dos colonócitos, reduzindo o risco para o câncer de cólon.

Estudo realizado na Prospectiva Europeia sobre Câncer e Nutrição (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition - EPIC) começou em 1993 e foi

concluído em 1999, com 520.000 pacientes. Estabeleceram-se uma relação inversa entre a ingestão de frutas e o risco de câncer de pulmão. Não foi encontrada associação entre o consumo legumes e frutas, com o risco de desenvolver cânceres hormônio-dependentes, como de mama ou câncer de próstata (RIBOLI, 2001).

Em uma revisão realizada por Bassoli (2009), demonstrou que tanto fatores ambientais como, por exemplo, a deficiência de ácido fólico e a ingestão elevada de etanol, como fatores de exposição em nível experimental, como os carcinogênicos químicos DEN (diti-nitrosamina) e o 2-AFF (2-acetilaminofluoreno), induzem hipometilação do material genético. Além disso, a deficiência de ácido fólico promoveu aumento da metilação do DNA genômico do cólon e do fígado. Diferentes estudos observaram que a suplementação com ácido fólico promoveu redução da ordem de 50-60% no grau de metilação genômica do DNA hepático e induziu hipometilação na mucosa retal de pacientes com adenomas colônios. Porém, há relatos que a suplementação de ácido fólico com doses de 12,5, 25 e 50 vezes a RDA (Ingestão Dietética Recomendada) é capaz de aumentar a metilação genômica.

Shrubsole et al. (2001) encontraram uma associação inversa entre o risco de câncer de mama e o consumo de folato na dieta. Porém, o resultado mais expressivo foi encontrado entre as pacientes que ingeriam altas doses de co-fatores de folato, como a metionina, vitamina B6 e B12, demonstrando a ação protetora do folato na neoplasia mamária, e que seus co-fatores podem contribuir para esse papel.

Padilha e Pinheiro (2004) revisaram um estudo caso-controle, que avaliou a composição dos ácidos graxos no tecido adiposo mamário de 241 mulheres com carcinoma mamário não-metastático e de 88 pacientes com doença mamária benigna, a fim de investigar a hipótese de que os ácidos graxos n-3 protegem contra o câncer de mama. Como resultado, encontrou-se uma relação inversa entre risco de câncer de mama e os níveis de ácidos graxos n-3 no tecido adiposo mamário. Portanto, o estudo evidenciou um efeito protetor dos ácidos graxos n-3 sobre o risco de neoplasia mamária, e ressaltou o papel da razão n-3/n-6 neste tipo de neoplasia.

Dados de outro estudo caso-controle conduzido na França, também revisado por Padilha e Pinheiro (2004) explorou a hipótese de que o ácido α -linolênico seria capaz de inibir o câncer de mama; usando o tecido mamário como biomarcador do perfil qualitativo de ingestão de ácidos graxos poliinsaturados, encontrou resultados semelhantes, sendo o risco relativo de câncer de mama nas mulheres com alta quantidade de α -linolênico no tecido adiposo mamário de 36%.

Espera-se que no futuro próximo, a criação de programas de saúde individuais contribua para reduzir o índice de mortalidade por câncer, uma vez que sendo as intervenções mais específicas para cada pessoa, o organismo possa responder melhor (GO et al., 2003).

3. Considerações finais

Com a presente revisão bibliográfica, conclui-se que a Nutrigenômica pode ser uma possível solução para diminuição do índice de mortalidade por câncer, além de outras doenças crônicas não-transmissíveis, pois como visto neste trabalho, os nutrientes alteram os processos moleculares como a estrutura do DNA, a expressão genética, e o metabolismo.

Porém, ainda é necessário a realização de diversos estudos nesta área, pois muitos desafios devem ser superados. Assim como, a tabela de composição de alimentos, onde devem ser ampliadas e também incluir a concentração de diferentes compostos bioativos.

As recomendações nutricionais personalizadas não dependerão somente do conhecimento da influência dos alimentos no funcionamento do genoma, dependerá também da identificação dos indivíduos que podem ou não se beneficiar de determinadas intervenções nutricionais ou, ainda, que apresentam riscos aumentados para determinadas doenças crônicas não-transmissíveis.

É fato que todo este processo não está ligado somente a um alimento específico, pois para se fazer um efeito benéfico é necessário que o indivíduo adquira também hábitos de vida saudáveis como uma boa alimentação, atividade física, dentre outros.

4. Referências

1. ADERKANI, A.M.; JABBARI, S. Nutrigenomics and Câncer. **Avicenna Journal of Medical Biotechnology**. v. 1, n. 1, p. 9-17, 2009.
2. AGGARWAL, B.B.; SHISHODIA, S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. **Biochem. Pharmacol.** v. 71, p.1397-1421, 2006.
3. ALBENSI, B.C.; MATTSON, M.P. "Evidence for the involvement of TNF and NF-kappaB in hippocampal synaptic plasticity". **Jornal Home**. v. 35, 2005.
4. BASSOLI, B.K. Ácido Fólico: efeitos paradoxais na promoção da **hepatocarcinogênese em ratos**. Universidade de São Paulo. 135 p. São Paulo, 2009.
5. BÉLIVEAU, R.; GINGRAS, D. **Os alimentos contra o câncer: a prevenção e o tratamento do câncer pela alimentação**. 1.ed. Vozes, 2007.
6. BIOGEOGONDOMAR. **Síntese protéica – quadro de resumos**. Disponível em: <<http://11biogeogondomar.blogspot.com/2010/09/sintese-proteica-quadro-resumo.html>> Acesso em: 08/11/2011.
7. BOSAEUS, I.; DANERYD, P.; LUNDHOLM, K. Dietary intake, energy expenditure, weight loss and survival in cancer patients. **International Journal of Cancer**. v. 93, p. 380–383, 2002.
8. BOSANQUET, N.; SIKORA, K. The Economics of Cancer Care. Cambridge: **Cambridge University Press**. v. 5, p. 568-574, 2006.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA. **Estimativa 2010 – Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2010.

10. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Secretaria de Atenção Básica. **Glossário temático: alimentação e nutrição**. Brasília, 2007.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA. **A situação do câncer no Brasil**. Ministério da Saúde, 2006a.
12. BRASIL - DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - in Instituto Nacional de Câncer. **A situação do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2006b.
13. CHEN, C.; KONG, A.N.T. Dietary cancer-chemopreventive compounds: from signaling and gene expression to pharmacological effects. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 26, p. 318-326, 2005.
14. COLDITZ, G.A.; SELLERS, T.A.; TRAPIDO, E. Epidemiology – identifying the causes and preventability of cancer? **Nature Reviews Cancer**. v. 6, p. 75-83, 2006.
15. CONTI, A.; MORENO, F.S.; ONG, T.P. Nutrigenômica: Revolução Genômica na Nutrição. **FCienc. Cult.** v. 62, n. 2. São Paulo, 2010
16. CORTHESEY-THEULAZ, I.; DUNNEN, J.T.; FERRÉ, P.; GEURTS, J.M.W.; MÜLLER, M.; van BELZEN, N.; van OMMEN, B. Nutrigenomics: the impact of biomics technology on nutrition research. **Annals of Nutrition & Metabolism**, v. 49, n. 6, p. 355, 2005.
17. CUFFA, A.; TOZZO, A.; BRITO, A.F.B.; MATSUZAWA, F.; COELHO, I.; MARTINS, J.P.O.B.; MOTTA, L.P.; EIDAM, M.; PADILHA, M.; LEME, R.G.M.; KOROGUI, W.J. **Perspectivas e tratamentos para a cura do câncer no século XXI**. 2001. Disponível em: www.dbi.uem.br/cancer.pdf. Acesso em: 6/07/2011.
18. CUPPARI, L. **Nutrição: nas doenças crônicas não-transmissíveis**. Barueri: Manole, 2009. 515p.
19. CUPPARI, L. **Guia de nutrição: Nutrição Clínica no Adulto**. Sao Paulo, Brasil: Manole, 2005, 2ª edição. 406p.
20. DANAEI, G.; HOORN, V.S.; LOPEZ, A.D.; MURRAY, C.J.L.; EZZATI, M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioral and environmental risk factors. **The Lancet**. v. 366, p. 1784-1793, 2005.
21. DEBUSK, R.M.; FOGARTY, C.P.; ORDOVAS, J.M.; KORNMAN, K.S. Nutritional Genomics in Practice: Where Do We Begin? **Journal of the American Dietetic Association**. v. 105, p. 589-598, 2005.
22. FÉRES, V.F.; CARVALHO, G.C.; SANTOS, V.M.V.O. **Nutrigenômica: um desafio do século XXI**. 2008. Disponível em: www.bibliomed.com.br. Acesso em: 6/07/2011.
23. FIALHO, E.; MORENO F.S.; ONG, T.P. Nutrição no pós-genoma: fundamentos e aplicações de ferramentas ômicas. **Revista de Nutrição**. v. 21, n. 6, p. 757-766. Campinas, 2008.
24. FUJII, T.M.; MEDEIROS, R.; YAMADA, R. Nutrigenômica e nutrigenética: importantes conceitos para a ciência da nutrição. **Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. J. Brazilian Soc. Food Nutr.** v. 35, n. 1, p. 149-166. São Paulo, 2010.
25. GARÓFALO, A. Diretrizes para terapia nutricional em crianças com câncer em situação crítica. **Revista de Nutrição**. v. 8, n. 4, p. 513-527, 2005.
26. GO, V.L.W.; BUT RUM, R.R.; WONG, D.A. Diet, Nutrition and Cancer Prevention: The Postgenomic Era. **J. Nutr.** v. 133, n. 11, 2003

27. HESKETH, J.E.; VASCONCELOS, M.H.; BERMANO, G. Regulatory signals in Messenger RNA: determinants of nutrient-gene interaction and metabolic compartmentation. **British Journal of Nutrition**. v. 80, p. 307–321, 1998.
28. KAUWELL, G.P. Emerging concepts in nutrigenomics: a preview of what is to come. **Nutr Clin Pract**. v. 20, n. 1, p. 75-87, 2005.
29. MARTI, A. Avances em nutrición molecular: nutrigenómica y/o nutrigenética. **Nutrición Hospitalaria**. v. 20, n. 3, p. 157-164, 2005.
30. MARTIGNONI, M.E.; KUNZE, P.; FRIESS, H. Cancer cachexia. **Molecular Cancer**. v. 2, n. 36, 2003.
31. MESSINA, M.; KUCUK, O.; LAMPE, J.W. An overview of the health effects of isoflavones with an emphasis on prostate cancer risk and prostate-specific antigen levels. **J of AOAC**, v. 89, n. 4, p. 1121-1134, 2006.
32. MÜLLER, M.; KERSTEN, S. Nutrigenomics: goals and strategies. **Nat Ver Genet**. v. 4, p. 315-322, 2003.
33. NAKACHI, K.; EGUCHI, H.; IMAI, K. Can teatime increase one's lifetime? **Ageing Res Rev**. v. 2, p. 1-10, 2003.
34. NCI - National Cancer Institute. **International Portfolio: addressing the global challenge of cancer**. Ed. NIH. Julho/2006.
35. OMMEN, B. Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arenas. **Nutrition**. v. 20, p. 4-8, 2004.
36. PADILHA, P.C.; PINHEIRO, R.L. O Papel dos Alimentos Funcionais na Prevenção e Controle do Câncer de Mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v. 50, n. 3, p. 251-260, 2004.
37. PATRÍCIO, R.S.G. **Desenvolvimento de material educativo digital para divulgação científica da nutrigenômica**. USP – Universidade de São Paulo. São Paulo, 2010.
38. PÉGORIER, J.P.; LEMAY, C.; GIRARD, J. Control of gene expression by fatty acids. **J Nutr**. v. 134, p. 2444S-2449S, 2004.
39. RIBOLI, E. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): plans and progress. **J Nutr**. V. 131, p. 170S-175S, 2001.
40. ROSENGREN, R.J. Catechins and the treatment of breast cancer: possible utility and mechanistic targets. **Drugs Journal**. v. 6, n. 11, pg. 1073-1078, 2003.
41. RUBIN, H. Cancer cachexia: its correlations and causes. **Proceedings of National Academy of Sciences**. v. 100, n. 9, p. 5384-5389, 2003.
42. SENGHER, A.E.V.; SCHWANKE, C.H.A.; GOTTLIEB, M.G.V. Chá verde (*Camellia sinensis*) e suas propriedades funcionais nas doenças crônicas não transmissíveis. **Scientia Medica**. v. 20, n. 4, Porto Alegre - RS, 2010.
43. SHRUBSOLE, M.J.; JIN, F.; DAÍ, Q.; SHU, X.; POTTER, J.D.; HEBERT, J.R.; GAO, Y.T.; ZENG, W. Dietary folate intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. **Cancer Research**. v. 61, n. 19, p. 7136-7141, 2001.
44. STEINER, C.; ARNOULD, S.; SCALBERT, A.; MANACH, C. Isoflavones and the prevention of breast and prostate cancer: new perspectives opened by nutrigenomics. **British Journal of Nutrition**. v. 99, p. ES78-ES108, 2008.
45. TISDALE, MJ. Metabolic abnormalities in cachexia and anorexia. **Nutrition**. v. 16, p.1013-1014, 2000.
46. TOSCANO, B.A.F; COELHO, M.S.; ABREU, H.B.; LOGRADO, M.H.G.; FORTES, R.C.F. Câncer: implicações nutricionais. **Cancer: nutritional**

implications. **Com. Ciências Saúde.** v.19, n. 2, p. 171-180, 2008.

47. WHO - World Health Organization. **World Cancer Report.** International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2009.
48. WHO - World Health Organization. **National Cancer Control Programmes.** Policies and Managerial Guidelines. Genebra, 2002.
49. WILSON, R.L.. Optimizing nutrition for patients with cancer. **Clinical Journal of Oncology Nursing.** v. 4, n. 1, p. 23-28, 2000.
50. YOUNG, V.R.W.O. Atwater Memorial Lecture and the 2001 ASNS President's Lecture: Human Nutrient Requirements: The Challenge of Post - Genome Era. **J. Nutr.** v. 132, n. 4, p. 621-629, 2002.
51. YOUNG-SAM, K; WOO-SIK, J; KONG, T. Chemoprevention by isothiocyanates and underlying molecular signaling mechanisms. **Mutation Research.** v. 555, p. 191-202, 2004.

Endereço para Correspondência:

Marcelo Augusto Mendes da Siva
marcelomendesnutricao@hotmail.com
Av. Paulo Erlei Alves Abrantes, n. 1325 - Três Poços
Volta Redonda - RJ
CEP: 27240-560