

UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS - UNISINOS
UNIDADE ACADÊMICA DE EDUCAÇÃO CONTINUADA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA

LARISSA LUIZA HAAS SIGNORI

ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS NA EXPRESSÃO GÊNICA
CAUSADAS POR AGENTES DA DIETA: MECANISMOS E
EVIDÊNCIAS.

PORTO ALEGRE

2012

LARISSA LUIZA HAAS SIGNORI

ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS NA EXPRESSÃO GÊNICA
CAUSADAS POR AGENTES DA DIETA: MECANISMOS E
EVIDÊNCIAS.

Trabalho de Conclusão de Curso de
Especialização apresentado como requisito
parcial para a obtenção do título de
Especialista em Nutrição Clínica, pelo Curso
de Especialização em Nutrição Clínica da
Universidade do Vale do Rio dos Sinos-
UNISINOS

ORIENTADORA Dra RENATA NASCIMENTO DE FREITAS

PORTO ALEGRE

2012

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	4
2 MÉTODOS.....	6
3 RESULTADOS	7
3.2 Metilação do DNA.....	7
3.3 Modificações de Histonas.....	10
3.4 Evidências do envolvimento de compostos alimentares e estilo de vida com mecanismos epigenéticos.....	12
4 CONCLUSÃO	14
REFERÊNCIAS.....	14

RESUMO

A epigenética abrange as alterações no genoma que são copiados de uma geração celular para a outra, as quais podem alterar a expressão do gene, mas que não envolvem alterações na sequência primária do DNA. Estas incluem mecanismos de metilação do DNA, modificações de histonas e microRNAs não-codificante, que, juntos, são responsáveis por regular a expressão de genes, não só durante a diferenciação celular no desenvolvimento embrionário e fetal, mas também em toda a vida. Esta revisão resume a crescente evidência de que vários fatores da dieta podem modificar as marcas epigenéticas.

1. INTRODUÇÃO

Após o sequenciamento do genoma humano, tornou-se evidente que compostos presentes na dieta podiam, interagindo com outros fatores ambientais, modificar o fenótipo resultante. A partir daí, a ciência da nutrição tem se dedicado a compreender e caracterizar estas interações e os mecanismos pelos quais estas ocorrem (Lieble, 2002; Simpson, 2003). Surgiu então a nutrigenômica que se baseia no estudo das interações gene-nutriente que podem ocorrer de duas formas: nutrientes e compostos bioativos dos alimentos que influenciam o funcionamento do genoma, e variações no genoma que influenciam a forma pela qual o indivíduo responde à dieta (Kaput *et al.*, 2004; Kussmann *et al.*, 2006).

Nutrigenética e nutrigenômica estão definidas como a ciência do efeito da variação genética na resposta à dieta e do papel de nutrientes e de compostos bioativos em alimentos na expressão do gene, respectivamente (Simopoulos, 2010; Ordovas *et al.*, 2004). A exploração das informações e conhecimentos da genômica funcional, juntamente com o avanço das tecnologias ômicas permite a aquisição de novos conhecimentos visando a obtenção de uma melhor compreensão das interações gene-nutriente, dependentes do genótipo, com o objetivo final de

desenvolver estratégias de nutrição personalizadas para uma ótima saúde e prevenção de doenças (Simopoulos, 2010; Ordovas *et. al.*, 2004). Há três fatores centrais que sustentam a nutrigenética e nutrigenômica como uma ciência importante. Primeiro, há grande diversidade no genoma herdado entre os grupos étnicos e indivíduos que afetam a biodisponibilidade de nutrientes e o metabolismo. Segundo, as pessoas diferem muito em sua disponibilidade de alimentos / nutrientes e escolhas dependendo das diferenças de percepção cultural, econômica, geográfica e gosto. Terceiro, desnutrição (deficiência ou excesso) em si pode afetar a expressão gênica e a estabilidade do genoma; esta última levando à mutações na sequência do gene ou a nível cromossômico (Fenech *et. al.*, 2011).

Mathers e colaboradores (2011), revisaram estudos muito importantes levando em consideração as mudanças epigenéticas induzidas pela dieta e suas implicações para a saúde. Os efeitos da suplementação de ácido fólico e sua relação com a metilação do DNA têm sido estudados por diferentes autores desde a década de 90 do século passado (Cravo *et al.* 1994; Jacob *et al.*, 1998; Rampersaud *et al.*, 2000).

Nutrientes e compostos bioativos dos alimentos desencadeiam efeitos moleculares, benéficos ou não ao organismo, dependendo de quais genes apresentam sua atividade alterada (Hirsh *et al.*, 2005).

Doenças crônicas representam mais da metade das mortes no mundo e são responsáveis por uma crescente carga de doenças. Estilo de vida e dieta, além da susceptibilidade genética, são os principais determinantes da obesidade e risco de desenvolver estas doenças Whitlock *et al.*, 2009). Os fatores de estilo de vida e dieta interagem com a suscetibilidade genética determinando a influencia destes fatores na saúde. Ou seja, há uma plasticidade fenotípica no contexto de um genótipo fixo (Mathers, 2002). Exposições dietéticas podem trazer consequências anos ou até décadas mais tarde, e isso levanta questões sobre os mecanismos através dos quais tais exposições são “lembradas” e como elas resultam em risco de doenças (Mathers *et al.*, 2011).

O termo epigenética refere-se a todas as mudanças reversíveis e herdáveis no genoma funcional que não alteram a sequência de nucleotídeos do DNA. Inclui o estudo de como os padrões de expressão são passados para os descendentes; como ocorre a mudança de expressão espaço temporal de genes durante a

diferenciação de um tipo de célula e como fatores ambientais podem mudar a maneira como os genes são expressos (Fenech *et al.*, 2011).

Mathers em 2008, propôs o conceito dos quatro 'Rs' (*received, record, remembered and revealed*) da epigenética, no qual ele explica que as exposições dietéticas e ambientais são recebidas e registradas pelo genoma, as evidências dessas exposições são lembradas em todas as sucessivas gerações de células e as consequências são reveladas como expressão alterada de genes, função das células e em último caso o seu efeito na saúde. As interações gene-nutriente são, em parte, responsáveis pela regulação dos processos metabólicos que estão envolvidos na iniciação e desenvolvimento de condições patológicas tais como a obesidade e a síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, câncer e alterações da resposta imune (Finnel *et al.*, 2004, Grolleau-Julius *et al.*, 2010).

As alterações epigenéticas podem ser induzidas através de três mecanismos básicos (Gabory *et al.* 2009). O primeiro seria a ativação/inibição do mecanismo da cromatina, o segundo seria a ativação de receptores nucleares por ligantes e o terceiro a sinalização em cascata do receptor da membrana.

Substratos exógenos ou endógenos após entrada passiva ou ativa através da membrana celular sofrem metabolismo celular específico. Os folatos e metionina são os precursores da biossíntese de S-adenosil metionina (SAM), o principal doador para a metilação do DNA e histonas. Assim, os agentes que modulam o metabolismo de carbono afetam diretamente os níveis de SAM podendo ter um efeito sobre a programação epigenética (Vaissiere *et al.*, 2009).

Alguns outros compostos se ligam especificamente a receptores nucleares ativando diferentes eventos. Por exemplo, receptores de esteróides presentes no citoplasma, ao serem ativados por seus ligantes, sofrem diversas modificações e são subsequentemente translocados para o núcleo, onde se ligam ao seus elementos responsivos, regulando a expressão de diferentes tipos de genes (Gronemeyer *et al.*, 2004).

Neste trabalho, propomo-nos a realizar uma revisão da literatura científica sobre os mecanismos das alterações causadas na metilação do DNA e modificação de histonas, as quais definem a estrutura da cromatina permitindo a regulação positiva ou repressão da expressão gênica (Niculesco e Lupu, 2011).

2. MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura, sem restrição de data nas bases de dados SciELO, PubMed, Medline e ISI Web of Knowledge. As palavras-chave utilizadas foram “epigenetics”, “DNA methylation”, “histone modifications”, “nutrigenetics” e nutrigenomics”. Foram utilizados artigos em inglês e português. Para estabelecer os aspectos históricos do tema em questão, foram incluídos estudos *in vivo*, realizados em animais e humanos, independentemente dos resultados terem sido positivos ou negativos.

3. RESULTADOS

Foram encontrados 37 artigos nas bases de dados consultadas que abordavam algumas das palavras-chave utilizadas, e 32 atenderam aos critérios de inclusão. Foram excluídos os artigos que abordavam pesquisas somente em animais, ou que obtinham desfechos não conclusivos.

3.1 Metilação do DNA

Como referido anteriormente, a epigenética é definida como o estudo das modificações do DNA e de histonas que são herdáveis e não alteram a sequência de bases do DNA. Enquanto as histonas podem sofrer metilação, fosforilação e acetilação, na molécula de DNA, ocorre apenas metilação. Em termos gerais há dois mecanismos pelos quais os fatores dietéticos e nutricionais alteram a metilação do DNA: a) alterando a atividade de enzimas envolvidas na metilação do DNA e, b) alterando a disponibilidade de doadores metílicos. O mecanismo mais estudado refere-se a influência dos nutrientes sobre os grupos metil-carbono (Mathers *et al.*, 2011). A grande maioria das marcas de metilação em DNA estão na posição 5' dos resíduos de citosina em que a citosina é seguida por um resíduo de guanina da posição 5' para a 3' (CpG) (Jones & Liang, 2009).

Há crescente evidência de que os padrões de metilação do DNA são tecido específico (Ollikainen *et al.*, 2010, Schneider *et al.*, 2010). O epigenoma, então, é dinâmico e varia de célula para célula dentro de um mesmo organismo multicelular (Szyf M, 2007). A adição de um grupamento metil na citosina que geralmente precede a uma guanina (dinucleotídeo CpG), está presente principalmente em regiões promotoras dos genes. Os doadores de radical metil são obtidos pela dieta e são principalmente a metionina, seguido do folato, colina e vitamina B12. A metilação de DNA participa da transcrição gênica, entre outras funções. Ela ocorre

quase exclusivamente em dinucleotídeos CpG de células diferenciadas e tem uma importante função na regulação da expressão gênica e no silenciamento de elementos repetitivos no genoma (Morgan *et al.*, 2004). Curiosamente, os pesquisadores do primeiro epigenoma, recentemente sequenciado e publicado, observaram que, em células embrionárias indiferenciadas, a porcentagem de metilação em CpA, CpT ou CpC é alta e isso poderia estar relacionado com a pluripotência dessas células (Lister R *et al.* 2009) .

A metilação do DNA controla várias funções do genoma, sendo essencial durante a morfogênese para que ocorra desenvolvimento normal. Entre essas funções, podem ser citadas: recombinação durante a meiose, controle da replicação, controle de DNAs “parasitas” que se inserem no genoma humano (ex.: DNA viral), estabilização e manutenção da expressão gênica, regulação da diferenciação celular e inativação do cromossomo X. Entretanto, a aberração no padrão de metilação do promotor de um gene pode levar a perda de função desse gene e ser muito mais frequente do que a mutação genética (Ushijima *et al.*, 2010). As aberrações epigenéticas provocam síndromes (Prader-Willi, Angelman, Beckwith-Wiedemann, Rett) e podem predispor ao câncer. Em tumores, alterações epigenéticas do tipo hipermetilação são mais frequentemente observadas do que hipometilação. Metilação em regiões ricas em CG pode ocorrer em genes implicados com diferentes funções durante o desenvolvimento do câncer, como supressão do tumor, reparo do DNA (*hMLH1* e *MGMT*), invasão e metástase (*CDH1*, *ECAD*, *TIMP1*, *TIMP2*, *TIMP3* e *DAPK*) (Hawes *et al.*, 2010). Assim, padrões alterados de metilação têm sido identificados em diversos tipos de câncer.

Dado que a S-adenosilmetionina (SAM) é o doador para os grupos metil utilizadas na metilação de resíduos de citosina no DNA, fontes alimentares de grupos metil, incluindo ácido fólico, betaína, metionina, serina e colina, são candidatos primários como moduladores potenciais de metilação do DNA. De forma mais ampla, a disponibilidade de fatores dietéticos que influenciam o metabolismo de composto de um carbono, incluindo vitaminas B que são co-enzimas do metabolismo de um carbono (vitaminas B2, B6 e B12) são também moduladores da metilação do DNA (Choi *et al.*, 2009) (Figura 1).

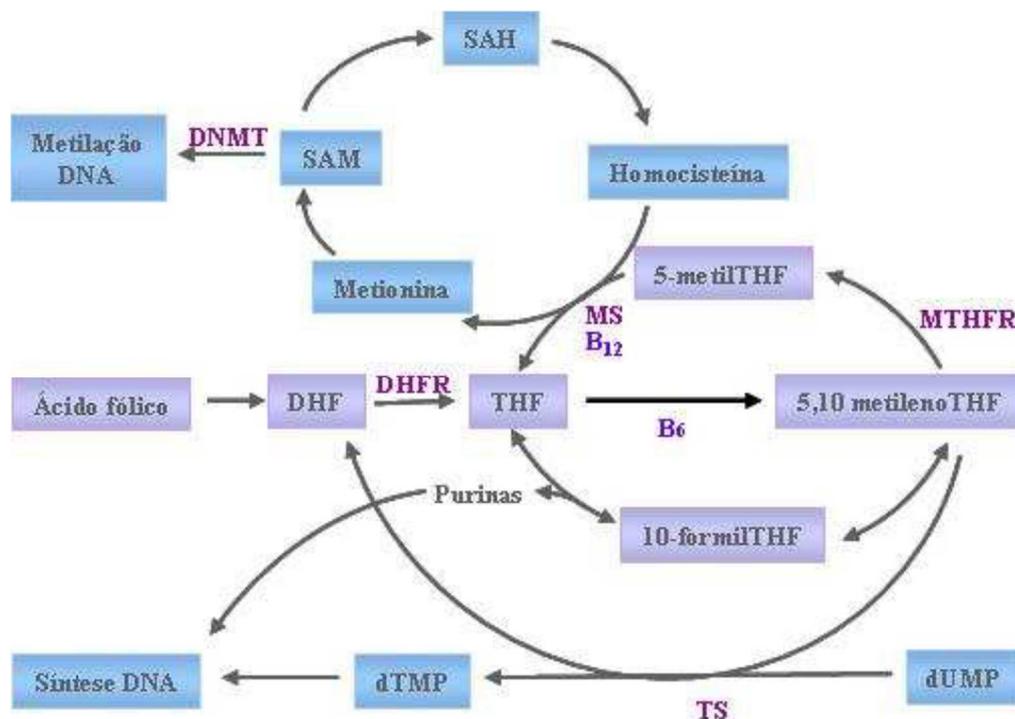


Figura 1 - Esquema simplificado do metabolismo do folato envolvendo a síntese e a metilação do DNA. A forma circulante do folato, 5-metiltetrahydrofolato (5- metilTHF), está envolvida na remetilação de homocisteína a metionina, que é precursora de S-adenosil-metionina (SAM), o doador primário de grupos metil para a maioria das reações biológicas de metilação, incluindo do DNA. DHF, dihidrofolato; DHFR, dihidrofolato redutase; THF, tetrahydrofolato; B6, vitamina B6; B12, vitamina B12; MTHFR, metileno-tetrahydrofolato redutase; MS, metionina sintase; SAM, S-adenosil-metionina; DNMT, DNA metil transferase; SAM, S-adenosil-metionina; dUMP, monofosfato de desoxiuridina; dTMP, monofosfato de desoxitimidina; TS, timidina sintase (Freitas 2009).

Embora saibamos que alguns nutrientes e outros compostos alimentares podem alterar os padrões de metilação DNA, pouco é conhecido sobre as doses dietéticas ou a duração da exposição que é necessária para provocar mudanças em marcas epigenéticas. Do ponto de vista etiológico também é difícil separar os efeitos de uma série de fatores de dieta e estilo de vida, uma vez que podem ser interdependentes. Além disso, pode ser útil considerar aglomerados de fatores de risco uma vez que alguns fatores contribuem para o risco de várias doenças (Mathers *et al.*, 2011). Por último, o envolvimento de polimorfismos em genes do metabolismo de doadores de grupos metil também podem estar relacionados aos efeitos da exposição aos compostos dietéticos. Por isso mesmo é importante usar essa compreensão para desenvolver e implementar intervenções eficazes, como as

propostas pelo *American Institute for Cancer Research* (2007) nas áreas de alimentos, nutrição e atividade física.

3.2 Modificações de Histonas

Dentro do núcleo, o DNA é embalado por sofisticada estrutura envolvendo em torno de um octeto de proteínas globulares, conhecidos como histonas, que contém duas cópias de cada um dos quatro histonas centrais (H3, H4, H2A, H2B) (Kouzarides, 2007) (Figura 2). A cauda dessas histonas que se projetam a partir dos núcleos globulares acolhem as novas marcas epigenéticas na forma de modificação pós-traducional de resíduos específicos de aminoácidos, incluindo acetilação e ubiquitinação de resíduos de lisina, fosforilação de serinas, e metilação de lisina e argininas (Berger, 2007). Existem mais de 100 distintas modificações pós-traducionais de histonas (Kouzarides, 2007). Acredita-se que estas modificações individuais de histonas e / ou padrões de modificações, constituem um código da histona (Jenuwein & Allis, 2001), que, em combinação com a metilação do DNA e a presença ou ausência de miRNA específico, regula a expressão de genes associados (Bernstein et al. 2007).

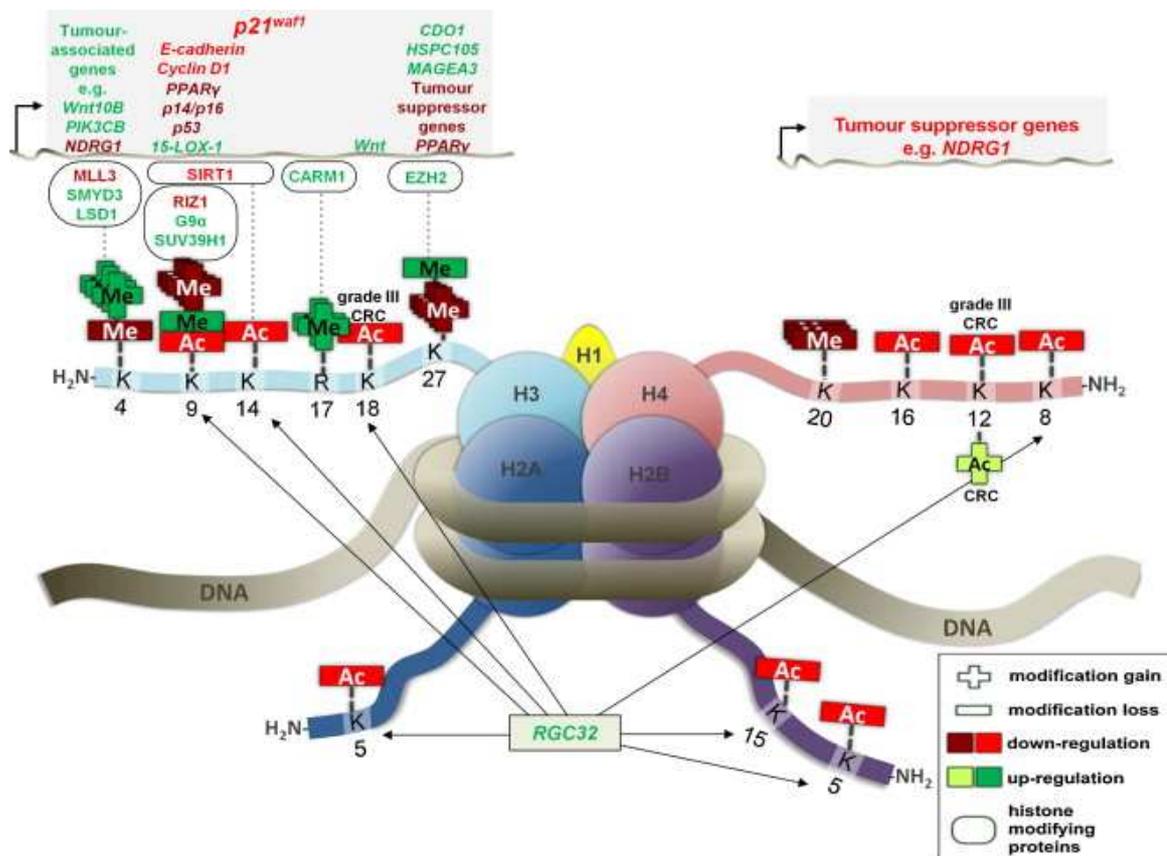


Figura 2 – Octeto de proteínas globulares. A estrutura do núcleo nucleosomal com ganho (cruz) ou perda (rectangular) de acetilação principal (Ac) e metilação (Me) sobre resíduos específicos de histonas envolvidas no processo de CRC. As propriedades de regulação destas marcas para cima (verde) ou para baixo (vermelho) sobre as histonas modificadoras de proteínas (ovais) e expressão do gene associado ao tumor ou supressor (extremidade superior) estão indicados, juntamente com o efeito global de RGC32 desregulação do gene ao longo da acetilação das histonas múltiplas (parte inferior). CARM1, co-ativador associado à arginina metiltransferase 1; CDO1, dioxigenase de cisteína, tipo I gene; EZH2, potenciador de zeste homolog 2; G9A, lisina 9 (K9) de histona H3-metiltransferase específica; H1-4, 1-4 histonas ; HSPC105, desidrogenase de cadeia curta / redutase família 42E mem; K, lisina, 15-LOX-1, 15-lipoxigenase-1; LSD1, lisina específica demetilase 1; MAGEA3, melanoma antigénio associado a 3; MLL3, mielóide / linfóide leucemia 3; NH2, terminal amino; NDRG1, N-myc gene regulado a jusante 1; PIK3CB, fosfatidilinositol-3-quinase, catalítica, beta polipéptido; PPAR γ , receptor gama activado pelo proliferador de peroxissoma; R, arginina; RGC32, gene de resposta ao complemento 32; RIZ1, retinoblastoma proteína dedo de zinco-interagindo; SIRT1, sirtuin 1; SMYD3, SET e Mynd domínio contendo proteína 3; SUV39H1, histona-lisina N-metiltransferase; Wnt10B, sem asas tipo MMTV familiares sítio de integração 10B (Gargalionis et al 2012).

Este complexo de super-estrutura que se sobrepõe a informação genética primária no DNA permite controle sofisticado da expressão do gene de acordo com a localização celular e tecidual, tempo e ambiente com consequências importantes para as decisões do destino da célula, tanto para desenvolvimento normal e patológico (Jenuwein & Allis 2001) e para o envelhecimento (Mathers, 2006). Os fatores alimentares podem alterar as modificações pós-traducionais de histonas que causam alterações na estrutura da cromatina e assim influenciar a transcrição. Como as caudas de histonas podem ser modificadas por metilação, acetilação, fosforilação, ribosilação, ubiquitinação, e biotinilação, há muitas oportunidades para os fatores nutricionais influenciarem as marcas de histonas. No geral, há duas formas principais pelas quais estas marcas de histona podem ser alteradas, alterando a abundância e / ou a eficácia das enzimas responsáveis para a modificação e alterando a disponibilidade do substrato da enzima. Várias enzimas são conhecidas por estarem envolvidas na modificação de histonas; histona acetiltransferases (HATs) e histonas metiltransferases (HMTs) que adicionam grupos acetil e metil nas histonas, respectivamente, e os desacetilases de histona (HDACs)

e demetilases de histonas (HDMS), que removem os grupos acetil e metil, respectivamente (Mather *et al.*, 2011).

Como modificações de histonas e metilação de DNA têm um papel combinado na regulação da transcrição, não é surpreendente que as influências dietéticas que alteram uma destas marcas epigenéticas também podem afetar a outra. Como exemplo disso, um aumento localizado na metilação do DNA em resposta ao aumento de doadores metílicos na dieta podem atrair enzimas HDAC levando a desacetilação secundária das histonas (Mathers *et al.* 2011).

3.3 Evidências do envolvimento de compostos alimentares e estilo de vida com mecanismos epigenéticos

Má nutrição intra-uterina pode resultar em desenvolvimento inadequado de tecidos específicos como por exemplo menor formação de néfrons e aumento do risco de doença renal crônica durante a vida (Onis *et al.*, 1998). Desnutrição materna pode reduzir o crescimento fetal e aumentar a probabilidade de baixo peso ao nascer (Bhargava *et al.*, 2004; Gluckman *et al.*, 2008). Além dos efeitos adversos sobre a sobrevivência, crescimento e capacidade física e mental, o retardo do crescimento intra-uterino, especialmente quando seguido de maior adiposidade na infância, aumenta o risco de várias doenças crônicas. Aumentam cada vez mais as evidências de que existem janelas de tempo críticas, tais como no período intra-uterino, durante o qual insultos nutricionais podem ter grande impacto sobre a saúde (revisto por Burdge & Lillycrop, 2010; Junien, 2006). Dada as grandes mudanças em marcas epigenéticas que acompanham a diferenciação celular e tecidual no início do desenvolvimento, supõe-se que este seja um período durante o qual o epigenoma pode ser especialmente plástico e assim mais suscetível à modificações causadas pela dieta e outros fatores ambientais (Mathers, 2002).

Dado o potencial dos fatores dietéticos em alterar a metilação do DNA têm se estudado uma gama de nutrientes e compostos alimentares e sua influência na metilação do DNA. Entretanto, existe pouca evidência de estudos em seres humanos dos efeitos do fornecimento de doadores de grupos metil no estado de metilação de seqüências genômicas específicas. Uma exceção é o estudo recente da Steegers-Theunissen e colaboradores (2009), que descobriu que a suplementação periconcepcional materna com 400mg de ácido fólico por dia foi

associado com o aumento da metilação em alguns, mas não todos, os locais de CpG dentro da região diferencialmente metilada (DMR) do gene IGF2.

Estudos de metilação em câncer de cólon, têm demonstrado que a disponibilidade dietética de grupos doadores de metil pode ser importante mecanismo associado com a progressão do câncer. Em pacientes com câncer de cólon e adenoma, a suplementação com 10mg de ácido fólico ao dia por seis meses aumentou a metilação do DNA genômico na mucosa retal (Cravo *et al.*, 1994), e a suplementação com 5mg de ácido fólico ao dia durante três meses aumentou significativamente a metilação genômica da mucosa retal nos pacientes com um adenoma (Cravo *et al.*, 1998). Já os pacientes com adenoma múltiplo não responderam da mesma forma à suplementação, indicando que a progressão da doença (ou outro fatores ambientais) podem ter mais influência do que a suplementação de folato na determinação da metilação do DNA.

Foi também observado que a suplementação de 400mg de ácido fólico por dia durante dez semanas em pacientes com pólipos adenomatosos colorretais, provocou um aumento de 31% na metilação do DNA genômico em leucócitos (Pufulete *et al.*, 2005).

Em mulheres na pós-menopausa a depleção moderada de folato induzida por uma dieta deficiente causou diminuição na metilação do DNA genômico em linfócitos (Jacob *et al.*, 1998) e em mulheres idosas a mesma abordagem causou diminuição na metilação de leucócitos (Rampersaud *et al.*, 2000).

Uma das influências de estilo de vida mais estudados sobre padrões epigenéticos é o tabagismo, que tem sido mostrado como tendo associação com padrões específicos de hipermetilação de genes. Uma clara associação é observada entre o tabagismo e câncer, exemplificado por câncer de pulmão, onde padrões epigenéticos perturbados são uma característica comum (*RASSF1A* e *MTHFR*). Em um contexto humano, tem sido demonstrado que o tabagismo tem uma forte influência sobre os níveis de metilação do DNA de genes especificamente associados ao câncer (*RASSF1A* e *MTHFR*), embora essa relação não tenha sido observada em todos os genes estudados (Vaissiere *et al.*, 2009). Análises do mecanismo envolvido mostraram que a exposição ao fumo do cigarro resultou em diminuição da expressão de uma das enzimas DNA metiltransferases, a DNMT3b.

Vários nutrientes e outros componentes da dieta têm sido relatados como capazes de inibir as enzimas que modificam histonas. O butirato (ácido carboxílico

de cadeia curta produzido no cólon por bactérias de fermentação de fibras solúveis) e polifenóis da dieta (a partir, por exemplo, de alho, soja e canela) foram mostrados como sendo inibidores de HDAC (Demary *et al.*, 2001; Druesne *et al.*, 2004; Kida *et al.*, 2006; Rada-Iglesias *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2007; Link, *et al.*, 2010), enquanto que as enzimas HAT são inibidas pelos polifenóis do chá verde e de cobre (Kang *et al.*; 2005; Lin *et al.*; 2005; Choi *et al.*; 2009). Pouco é conhecido sobre os efeitos dos fatores dietéticos sobre as atividades das enzimas HMT e HDM, mas tem sido relatado que EGCG (epigallocatequina galato) do chá verde inibe a HMT (histona metiltransferase) (Balasubramanian *et al.*, 2010). Além disso, a atividade da HMT é conhecida por ser reprimida pela reduzida disponibilidade de doadores metílicos na dieta (Pogribny *et al.*, 2007).

4. CONCLUSÃO

Embora haja um crescente corpo de informações descrevendo os efeitos de alimentos específicos, nutrientes ou outros alimentos, substâncias derivadas de marcas epigenéticas e processos (revistas acima), grande parte desta é fenômeno lógico na natureza. Há uma necessidade de mais investigação para identificar os fatores dietéticos que têm a maior influência sobre as marcas epigenéticas e desenvolver uma compreensão dos mecanismos através dos quais estas ocorrem. A prioridade da investigação é a identificação dos estágios no curso de vida que são determinantes para essas influências da dieta. A maioria dos trabalhos até a data têm se concentrado no desenvolvimento intra-uterino ou na vida pós-natal precoce, mas é possível que haja plasticidade ao longo da vida do epigenoma em resposta a exposições alimentares e outros.

5. REFERÊNCIAS

Bernstein BE, Meissner A & Lander ES 2007. The mammalian epigenome. *Cell* 128, 669–681.

Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJ, Biswas SK, Ramji S, Prabhakaran D & Reddy KS 2004. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med* 350, 865–875.

Choi KC, Jung MG, Lee YH, Yoon JC, Kwon SH, Kang HB, Kim MJ, Cha JH, Kim YJ, Jun WJ, Lee JM & Yoon HG 2009. Epigallocatechin-3-gallate, a histone acetyltransferase inhibitor, inhibits EBV-induced B lymphocyte transformation via suppression of RelA acetylation. *Cancer Res* 69, 583–592.

Cravo M, Fidalgo P, Pereira AD, Gouveia-Oliveira A, Chaves P, Selhub J, Mason JB, Mira FC & Leitao CN 1994. DNA methylation as an intermediate biomarker in colorectal cancer: modulation for folic acid supplementation. *Eur J Cancer Prev* 3, 473-479.

Cravo ML, Pinto AG, Chaves P, Cruz JA, Lage P, Nobre Leitao C & Costa Mira F 1998. Effect of folate supplementation on DNA methylation of rectal mucosa in patients with colonic adenomas: correlation with nutrient intake. *Clin Nutr* 17, 45–49.

Davis CD, Uthus EO & Finley JW 2000. Dietary selenium and arsenic affect DNA methylation in vitro in Caco-2 cells and in vivo in rat liver and colon. *J Nutr* 130, 2903–2909.

Demary K, Wong L & Spanjaard RA 2001. Effects of retinoic acid and sodium butyrate on gene expression, histone acetylation and inhibition of proliferation of melanoma cells. *Cancer Lett* 163, 103–107.

Druesne N, Pagniez A, Mayeur C, Thomas M, Cherbuy C, Duee PH, Martel P & Chaumontet C 2004. Diallyl disulfide (DADS) increases histone acetylation and p21(waf1/ cip1) expression in human colon tumor cell lines. *Carcinogenesis* 25, 1227–1236.

Esteller M, Corn PG, Baylin SB, et al. 2001. A gene hypermethylation profile of human cancer. *Cancer Res*, 61: 3225–3229.

Fenech M, Kirsch-Volders M, Natarajan AT, Surrallés J and Crott JW *et al.*, 2011. Molecular mechanisms of micronucleus, nucleoplasmic bridge and nuclear bud formation in mammalian and human cells. *Mutagenesis*, 26: 125-132.

Freitas RN. Nutrigenômica, Proteômica e Metabolômica: Novas Fronteiras no Estudo da Nutrição e Quimioprevenção. In: Neuza Maria Brunoro Costa; Carla de Oliveira Barbosa Rosa. (Org.). ALIMENTOS FUNCIONAIS - COMPONENTES BIOATIVOS E EFEITOS FISIOLÓGICOS. 2 ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio Ltda, 2010, cap 28, p. 463 Gabory A, Attig L & Junien C 2009. Sexual dimorphism in environmental epigenetic programming. *Mol Cell Endocrinol* 304, 8–18.

Gargalionis AN, Piperi C, Adamopoulos C, Papavassiliou AG. Histone modifications as a pathogenic mechanism of colorectal tumorigenesis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, vol. 44, issue 8, August 2012, pages 1276 - 1289.

Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C & Thornburg KL 2008. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 359, 61–73.

Grolleau-Julius A, Ray D, Yung RL: The role of epigenetics in aging and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 39(1):42-50, 2010

Gronemeyer H, Gustafsson JA, Laudet V (2004) Prospects for modulation of the nuclear receptor superfamily. *Nat Rev Drug Disc* (in press).

Hirsch JB, Evans D. Beyond the impact of food on genes. *Food Technol*. 2005; 59(7):24-33.

Jacob RA, Gretz DM, Taylor PC, et al. Moderate folate depletion increases plasma homocysteine and decreases lymphocyte DNA methylation in postmenopausal women. *J Nutr* 1998;128:1204–12.

Jenuwein T & Allis CD 2001. Translating the histone code. *Science* 293, 1074–1080.

Jones PA & Liang G 2009. Rethinking how DNA methylation patterns are maintained. *Nat Rev Genet* 10, 805–811.

Junien C 2006. Impact of diets and nutrients/drugs on early epigenetic programming. *J Inherit Metab Dis* 29, 359–365.

Kaput J, Rodriguez RL. Nutritional Genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiol Genomics*. 2004; 16 (2:166-77).

Kida Y, Shimizu T & Kuwano K 2006. Sodium butyrate up-regulates cathelicidin gene expression via activator protein-1 and histone acetylation at the promoter region in a human lung epithelial cell line. EBC-1. *Mol Immunol* 43, 1972–1981.

Kouzarides T 2007. Chromatin modifications and their function. *Cell* 128, 693–705.

Kussmann M, Raymond F, Affolter M. OMICS-driving biomarker discovery in nutrition and health. *J Biotechnol*. 2006; 124(4):758-87.

Lieble DC. Introduction to Proteomics. Tools for the new biology. Totowa. Humana Press; 2002.

Mathers JC 2006. Nutritional modulation of ageing: genomic and epigenetic approaches. *Mech Ageing Dev* 127, 584–589.

Mathers JC 2008. Session 2: Personalised nutrition. Epigenomics: a basis for understanding individual differences? *Proc Nutr Soc* 67, 390–394.

Mathers JC 2010. 'Nutrition, Epigenomics and the Development of Obesity: How the Genome Learns from Experience'. In: L. Dube, A. Bechara, A. Dagher, A. Drewnowski, J. LeBel, P. James & R.Y. Yada (eds) *Obesity Prevention: The Role of Brain and Society on Individual Behaviour*, 1st edn, pp. 191–199. Academic Press, Amsterdam.

Mathers JC & Ford D 2009. 'Nutrition, epigenetics and aging'. In: S.W. Choi & S. Friso (eds) *Nutrients and Epigenetics*, pp. 175–205. CRC Press (Taylor and Francis Group), Boca Raton.

Mathers JC, Strathdee G & Relton CL 2010. Induction of epigenetic alterations by dietary and other environmental factors. *Adv Genet* 71, 3–39.

McKay JA, Mathers JC. Diet induced epigenetic changes and their implications for health. *Acta Physiol* 2011, 202:103-118.

Kang J, Chen J, Shi Y, Jia J & Zhang Y 2005. Curcumin-induced histone hypoacetylation: the role of reactive oxygen species. *Biochem Pharmacol* 69, 1205–1213.

Lin C, Kang J & Zheng R 2005. Oxidative stress is involved in inhibition of copper on histone acetylation in cells. *Chem Biol Interact* 151, 167–176.

Link A, Balaguer F & Goel A 2010. Cancer chemoprevention by dietary polyphenols: promising role for epigenetics. *Biochem Pharmacol* 80, 1771–1792.

Lister R, Pelizzola M, Dowen RH, Hawkins RD, Hon G, Tonti-Filippini J, Nery JR, Lee L, Ye Z, Ngo Q, Edsall L, Antosiewicz-Bourget J, Stewart R, Ruotti V, Millar AH, Thomson JA, Ren B, Ecker JR. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. 2009; *Nature* 462, 315-322.

Niculescu MD, Craciunescu CN & Zeisel SH 2006. Dietary choline deficiency alters global and gene-specific DNA methylation in the developing hippocampus of mouse fetal brains. *FASEB J* 20, 43–49.

Ollikainen M, Smith KR, Joo EJ, Ng HK, Andronikos R, Novakovic B, Abdul Aziz NK, Carlin JB, Morley R, Saffery R & Craig JM 2010. DNA methylation analysis of multiple tissues from

newborn twins reveals both genetic and intrauterine components to variation in the human neonatal epigenome. *Hum Mol Genet* 19, 4176–4188.

Onis M, Blossner M & Villar J 1998. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur J Clin Nutr* 52(Suppl. 1), S5–S15.

Ordovas JM, Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15(2):101–8.

Pogribny IP, Poirier LA & James SJ 1995. Differential sensitivity to loss of cytosine methyl groups within the hepatic p53 gene of folate/methyl deficient rats. *Carcinogenesis* 16, 2863–2867.

Pogribny IP, Tryndyak VP, Muskhelishvili L, Rusyn I & Ross SA 2007. Methyl deficiency, alterations in global histone modifications, and carcinogenesis. *J Nutr* 137, 216S–222S.

Pogribny IP, Karpf AR, James SR, Melnyk S, Han T & Tryndyak VP. 2008. Epigenetic alterations in the brains of Fisher 344 rats induced by long-term administration of folate/methyl-deficient diet. *Brain Res* 1237, 25–34.

Pufulete M, Al-Ghnaniem R, Leather AJ, Appleby P, Gout S, Terry C, Emery PW & Sanders TA 2003. Folate status, genomic DNA hypomethylation, and risk of colorectal adenoma and cancer: a case control study. *Gastroenterology* 124, 1240–1248.

Pufulete M, Al-Ghnaniem R, Khushal A, Appleby P, Harris N, Gout S, Emery PW & Sanders TA 2005a. Effect of folic acid supplementation on genomic DNA methylation in patients with colorectal adenoma. *Gut* 54, 648–653.

Pufulete M, Al-Ghnaniem R, Rennie JA, Appleby P, Harris N, Gout S, Emery PW & Sanders TA 2005b. Influence of folate status on genomic DNA methylation in colonic mucosa of subjects without colorectal adenoma or cancer. *Br J Cancer* 92, 838–842.

Rada-Iglesias A, Enroth S, Ameer A, Koch CM, Clelland GK, Respuela-Alonso P, Wilcox S, Dovey OM, Ellis PD, Langford CF, Dunham I, Komorowski J & Wadelius C 2007. Butyrate mediates decrease of histone acetylation centered on transcription start sites and downregulation of associated genes. *Genome Res* 17, 708–719.

Rampersaud GC, Kauwell GP., Hutson AD, Cerda JJ & Bailey LB 2000. Genomic DNA methylation decreases in response to moderate folate depletion in elderly women. *Am J Clin Nutr* 72, 998–1003.

Schneider E, Pliushch G, El Hajj N, Galetzka D, Puhl A, Schorsch M, Frauenknecht K, Riepert T, Tresch, A, Muller AM, Coerdts W, Zechner U & Haaf T. 2010. Spatial, temporal and interindividual epigenetic variation of functionally important DNA methylation patterns. *Nucleic Acids Res* 38, 3880–3890.

Simopoulos AP. Genetic Variation and Dietary Response: nutrigenetics/nutrigenomics. *Asia Pacific J Clin. Nutr.* 2002; 11(S6):S117-S28.

Simpson RJ. *Proteins and Proteomics. A laboratory manual.* New York; Cold Spring Harbor Laboratories Press; 2003.

Steegers-Theunissen RP, Obermann-Borst SA, Kremer D, Lindemans J, Siebel C, Steegers EA, Slagboom PE & Heijmans BT 2009. Periconceptional maternal folic acid use of 400 microg per day is related to increased methylation of the IGF2 gene in the very young child. *PLoS ONE* 4, e7845.

Ushijima T, Morimura K, Okonogi H, Tatematsu M, Sugimura T, et al. Establishment of methylation-sensitive-representational difference analysis and isolation of hypo- and hypermethylated genomic fragments in mouse liver tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:2284-9.

Vaissière T, Hung RJ, Zaridze D, Moukeria A, Cuenin C, Fasolo V, Ferro G, Paliwal A, Hainaut P, Brennan P, Tost J, Boffetta P, Herceg Z. Quantitative Analysis of DNA Methylation Profiles in Lung Cancer Identifies Aberrant DNA Methylation of Specific Genes and Its Association with Gender and Cancer Risk Factors. *Cancer Res* 2009;69:243-252. Published online, 2008.

Wang LG, Beklemisheva A, Liu XM, Ferrari AC, Feng J & Chiao JW 2007. Dual action on promoter demethylation and chromatin by an isothiocyanate restored GSTP1 silenced in prostate cancer. *Mol Carcinog* 46, 24– 31.

Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R & Peto R 2009. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 373, 1083–1096.