

# IMPORTÂNCIA FITOQUÍMICA DOS ALIMENTOS NA SINALIZAÇÃO CELULAR E MODULAÇÃO EPIGENÉTICA

*Data de submissão: 25/07/2023*

*Data de aceite: 01/09/2023*

### **Graziela Moreira Loiola**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória – Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/8634171450767489>

### **Yasmin Moreto Guaitolini**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória – Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/8081444745164015>

### **Matheus Correia Casotti**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória – Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>

### **Aléxia Stefani Siqueira Zetum**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória – Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/7142761407152092>

### **Luana Santos Louro**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória – Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/1484188459522368>

### **Thomas Erik Santos Louro**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória – Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/2070527883585613>

### **Gabriel Mendonça Santana**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória – Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/9404524990230209>

### **Lorena Souza de Castro Altoé**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória – Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/6498910309638817>

### **Flávia de Paula**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/7913201450663683>

### **Geralda Gillian Silva Sena**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória – Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/4500097888842757>

### **Elizeu Fagundes de Carvalho**

Universidade do Estado do Rio de Janeiro  
– UERJ/Rio de Janeiro – Rio de Janeiro  
<http://lattes.cnpq.br/2742420738858309>

### **Lúri Drumond Louro**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória – Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>

### **Débora Dummer Meira**

Universidade Federal do Espírito Santo –  
Departamento de Ciências Biológicas  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

**RESUMO:** A epigenética é o campo científico que estuda as transformações da regulação da expressão gênica, mecanismo que atua na ativação ou inibição de determinado gene. Na nutrição humana, existem evidências que os componentes presentes em alguns alimentos, os chamados fitoquímicos, têm a capacidade de influenciar diretamente o processo saúde-doença por meio de mecanismos moleculares epigenéticos, reduzindo o risco de desenvolvimento de algumas doenças. Esses fitoquímicos são substâncias naturais encontradas em alimentos de origem vegetal que têm sido amplamente estudadas. Estudos mostram que certos fitoquímicos podem modular a expressão de genes específicos, afetando a atividade de enzimas e fatores de transcrição que controlam processos celulares importantes, como a proliferação celular, a apoptose, resposta imunológica, além de capacidade de modular genes envolvidos em processos inflamatórios. Este estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura em que foram utilizados um total de 13 artigos (considerados aptos após serem avaliados os critérios de inclusão). Conclui-se que, muito além de atuação em processos inflamatórios, antioxidantes e vias de sinalização, os compostos fitoquímicos têm capacidade de influenciar no núcleo celular por meio da alteração na cromatina, pois esses compostos podem modificar as histonas, que por sua vez influenciam na estrutura das cromátides. Outrossim, possuem, também, a capacidade de favorecer os tratamentos de doenças como o câncer, pois podem possuir ação sinérgica com os fármacos utilizados, potencializando a ação desses.

**PALAVRAS-CHAVE:** Epigenética, Compostos Bioativos, Fitoquímicos.

## PHYTOCHEMICAL IMPORTANCE OF FOODS IN CELL SIGNALING AND EPIGENETIC MODULATION

**ABSTRACT:** Epigenetics is the scientific field that studies the transformations in the regulation of gene expression, a mechanism that acts in the activation or inhibition of a given gene. In human nutrition, there is evidence that the components present in some foods, the so-called phytochemicals, have the ability to directly influence the health-disease process through epigenetic molecular mechanisms, reducing the risk of developing some diseases. These phytochemicals are natural substances found in plant foods that have been extensively studied. Studies show that certain phytochemicals can modulate the expression of specific genes, affecting the activity of enzymes and transcription factors that control important cellular processes, such as cell proliferation, apoptosis, immune response, in addition to the ability to modulate genes involved in inflammatory processes. This study is a narrative review of the literature in which a total of 13 articles were used (considered suitable after evaluating the inclusion criteria). It is concluded that, far beyond acting in inflammatory processes, antioxidants and signaling pathways, phytochemical compounds have the ability to influence the cell nucleus by altering chromatin, as these compounds can modify histones, which in turn influence the structure of chromatids. Furthermore, they also have the ability to favor the treatment of diseases such as cancer, as they may have a synergistic action with the drugs used, enhancing their action.

**KEYWORDS:** Epigenetics, Bioactive Compounds, Phytochemicals.

## 1 | INTRODUÇÃO

O Projeto Genoma Humano representa uma das principais conquistas científicas do século XXI. Entretanto, em relação à prevenção de doenças crônico-degenerativas (DCD), conhecer apenas a sequência do DNA não é suficiente quando considerada isoladamente, pois as DCDs decorrem da interação entre o genoma e fatores ambientais. Dessa forma, o foco se voltou para o entendimento da função dos genes, bem como da sua regulação por fatores como estresse, atividade física, exposição a poluentes e a própria alimentação (SILVA, 2010).

A epigenética é o campo científico que estuda as transformações da regulação da expressão gênica (DE SOUZA ALVES et al., 2022). A metilação do DNA; a modificação de histonas; e RNAs não codificantes são modificações epigenéticas mais importantes, onde a metilação do DNA é a modificação mais comum. Padrões anormais de hipermetilação ou hipometilação promovem instabilidade no DNA e podem influenciar em câncer, doenças crônico-degenerativas e outras condições de saúde. Do mesmo modo, atuando na regulação epigenética destacam-se os RNAs não codificantes que agem nas vias de tradução e nas vias de transcrição, e os microRNAs que se ligam aos RNAs mensageiros para regular a expressão gênica ativando ou inativando determinado gene. As modificações de histonas são relevantes no processo de proteção e condensação do DNA, ocorrendo a acetilação de histonas, inibindo ou favorecendo a expressão de determinado gene (DANTAS JÚNIOR et al., 2022).

Atentando o foco para a nutrição humana, existem evidências que os componentes presentes em alguns alimentos têm a capacidade de influenciar diretamente o processo saúde-doença por meio de mecanismos moleculares epigenéticos, reduzindo o risco de desenvolvimento de algumas doenças (FERNANDES et al., 2020). O consumo de Compostos Bioativos (CBAs) como polifenóis, isotiocianatos, compostos contendo enxofre e terpenóides, encontrados em frutas e vegetais, está associado à prevenção de doenças crônicas. Esses compostos alimentares bioativos provocam seus efeitos protetores por meio de mecanismos complexos nos níveis celular e molecular, incluindo níveis epigenéticos (RIBEIRO SILVA, 2019).

Os denominados fitoquímicos são substâncias naturais encontradas em alimentos de origem vegetal que têm sido amplamente estudadas por possuírem potenciais benefícios para a saúde. Essas substâncias são sintetizadas pelas plantas apresentam funções diversas, incluindo a proteção contra pragas, doenças e danos causados por estresses ambientais. Destacam-se diversos grupos de fitoquímicos, como flavonóides, carotenóides, glucosinolatos e compostos fenólicos, cada um com estruturas químicas e propriedades específicas. Estes, são conhecidos por sua capacidade antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana e anticancerígena, dentre outras propriedades benéficas para a saúde humana (PANDEY, RIZVI, 2009).

Uma das áreas de pesquisa mais interessantes relacionadas aos fitoquímicos é a sua influência na expressão gênica. Certos fitoquímicos podem modular a expressão de genes específicos, afetando a atividade de enzimas e fatores de transcrição que controlam processos celulares importantes, como a proliferação celular, a apoptose (morte celular programada) e a resposta imunológica. Alguns fitoquímicos têm sido investigados quanto à sua capacidade de modular genes envolvidos em processos inflamatórios e modificações epigenéticas no sentido de modulação de genes, que inclusive podem vir a ser permanentes (AGGARWAL et al., 2008). As alterações em questão denominadas modificações epigenéticas possuem um papel fundamental no desenvolvimento ou não de várias doenças, como por exemplo o câncer (BOLAÑOS-JIMENEZ et al., 2018).

Com base nesses conteúdos, neste trabalho foram desenvolvidas as questões relativas aos compostos bioativos, isto é, como eles podem influenciar na sinalização celular, modulando a epigenética do indivíduo e minimizando o risco do desenvolvimento de doenças crônico-degenerativas, bem como favorecendo o tratamento dessas doenças caso elas já tenham se desenvolvido no indivíduo.

Sabe-se que as doenças crônico-degenerativas, como câncer, obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares, doença celíaca, entre outras, são doenças multifatoriais, isto é, sua etiologia está associada aos fatores ambientais e genéticos (VALENTE et al., 2014). Determinadas substâncias dos alimentos podem influenciar a expressão gênica no sentido de modular a epigenética, minimizando o risco do aparecimento de doenças. As consequências dessas doenças para o indivíduo e o impacto negativo que causam na sociedade motiva o desenvolvimento de estudos na área da genética, que tem evoluído grandemente em pesquisas com substâncias bioativas e suas respostas no âmbito da sinalização celular e da epigenética.

Dessa forma, o estudo desse tema se justifica por ser um tema recente, tendo muito a ser elucidado. As evidências dos estudos com fitoquímicos eram em sua maioria sobre a ação anti-inflamatória dos mesmos, entretanto a questão da modulação epigenética tem sido alvo de estudos na área da nutrigenômica. A relevância social é percebida pelos possíveis benefícios dessa modulação epigenética na prevenção da ativação gênica para doenças crônico-degenerativas.

Com base nessas premissas, neste trabalho foram desenvolvidas importantes questões relativas aos compostos bioativos, isto é, como eles podem influenciar na sinalização celular, modulando a epigenética do indivíduo.

## **2 | REFERENCIAL TEÓRICO**

Nutrientes e compostos bioativos dos alimentos modulam o funcionamento do genoma e, da mesma forma, características do genoma influenciam na resposta à alimentação, necessidade de nutrientes e risco para doenças crônico-degenerativas.

A maior compreensão dessa interação entre genoma e alimentação contribuirá para a promoção da saúde (VALENTE et al., 2014).

O notável impacto das mudanças epigenéticas na indução ou supressão da sinalização inflamatória está sendo cada vez mais reconhecido. Estudos recentes destacaram a interação da modificação de histonas, metilação do DNA e modificações pós-transcricionais mediadas por miRNA em doenças inflamatórias e tumorigênese mediada por inflamação. O direcionamento dessas alterações epigenéticas oferece a oportunidade de atenuar diferentes desregulações inflamatórias. A respeito disso, muitos estudos identificaram as propriedades anti-inflamatórias significativas de diferentes fitoquímicos e revelaram sua capacidade reguladora (SALEH et al., 2021).

Os compostos bioativos podem influenciar a expressão genética de várias maneiras, seja alterando a atividade dos genes, a síntese de proteínas ou a regulação de processos celulares (PARK et al., 2022). A modulação da expressão gênica de proteínas, as rotas metabólicas e a ação dos metabólitos resultantes dos compostos bioativos dos alimentos são aspectos importantes que podem afetar as doenças crônico-degenerativas, pois estão envolvidas nas vias de sinalização celular que é um importante mecanismo (BASTOS et al., 2009).

Dados emergentes sugerem que os polifenóis vegetais podem interagir e modular vias de sinalização celular. Durante a evolução, os filos animais podem ter perdido a capacidade de sintetizar compostos polifenólicos da mesma forma que os humanos perderam a capacidade de sintetizar ácido ascórbico ou certos aminoácidos. No entanto, as células animais ainda possuem alvos proteicos que respondem a compostos polifenólicos. Além disso, foi demonstrado que numerosos polifenóis podem interagir e modificar a atividade de várias enzimas animais e proteínas transmembrana *in vivo* (MAITRA et al., 2021).

No caso do câncer, dentre os metabólitos com atividade antitumoral descritas, estão os fitoesteróis e os flavonoides, moléculas cujos alvos variam e apresentam importantes mecanismos de ação que se assemelham aos de fármacos utilizados na terapêutica de diversos cânceres, como a vimblastina e o paclitaxel (ROMEIRO et al., 2022). Entre as vantagens desses fitoquímicos estão a atividade imunomoduladora, toxicidade seletiva, administração oral e efeitos sinérgicos em combinação com outras drogas. Pesquisas mostraram que os fitoquímicos da dieta podem intervir em várias vias epigenéticas e metabólicas para potencialmente prevenir e tratar vários tipos de câncer (SHANNAR et al., 2022).

A atividade biológica dos compostos isolados nem sempre coincide com a atividade do alimento completo. Muitas vezes, essa discrepância pode ser atribuída à complexidade dos alimentos, onde vários compostos exercem efeitos sinérgicos e/ou antagonísticos. Se ambos os extratos e compostos individuais forem testados em ensaios *in vitro*, a diferença pode decorrer do fato de que compostos diferentes do isolado podem interagir com o alvo

(ou seja, uma enzima). No caso de ensaios fenotípicos, múltiplos compostos podem interagir com inúmeras proteínas reguladoras, resultando em atividade biológica diferente daquela observada para moléculas purificadas. Outra questão importante relacionada à avaliação da atividade biológica de compostos naturais é a pureza dos compostos isolados. Muitas vezes, os efeitos biológicos observados são decorrentes de outros compostos presentes na amostra isolada (MAITRA et al., 2021).

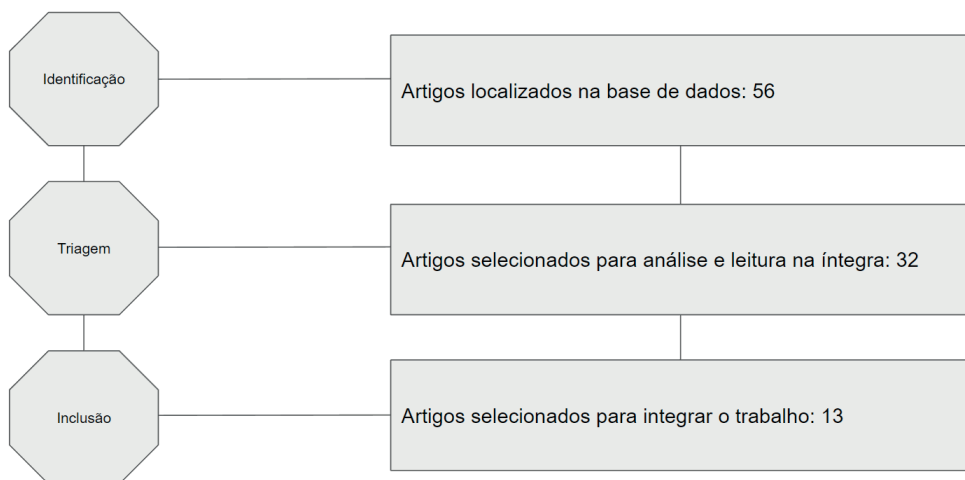
Embora seja reconhecido que CBAs presentes na dieta atuem na manutenção da saúde, faz-se necessário reconhecer que o efeito protetor às doenças crônico-degenerativas parece não se reproduzir pela sua ingestão isolada, como na forma de suplementos. Estudos clínicos nos quais a dieta foi suplementada com  $\beta$ -caroteno, vitamina C ou vitamina E, mostraram que essas substâncias, quando isoladas da matriz alimento, não foram eficazes na diminuição de risco às doenças crônico-degenerativas, indicando que fatores como a biodisponibilidade, ação sinérgica, e outros, atuam nesse processo (BASTOS et al., 2009).

Atualmente, o maior desafio desses estudos é a validação e tradução dos resultados encontrados, de maneira a subsidiar as abordagens de saúde personalizada bem-sucedida para a prevenção das doenças metabólicas (VALENTE et al., 2014). Ainda assim, existem evidências crescentes conectando os benefícios para a saúde de comer vegetais e frutas na prevenção ou tratamento de várias doenças não cancerígenas, incluindo as doenças cardiovasculares, metabólicas, neurodegenerativas e outras patologias crônicas. Ensaios clínicos e estudos epidemiológicos mostraram que esses benefícios à saúde estão intimamente relacionados aos fitoquímicos bioativos (LI et al., 2020).

### 3 | METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, que foi construída por meio de pesquisa bibliográfica e publicação de artigos científicos dos últimos cinco anos (2019 a 2023). A busca foi realizada através através das bases de dados de pesquisas científicas: *Scientific Electronic Library* (SciELO), Google Acadêmico e PubMed usando os descritores epigenética, compostos bioativos, fitoquímicos e seus correlatos em língua estrangeira (inglês e espanhol) utilizando o operador booleano “AND”.

Os critérios de inclusão dos artigos analisados foram estudos que analisaram a influência de compostos bioativos nutricionais e sua influência epigenética. Para a seleção dos artigos foi realizada a análise dos títulos e em seguida a leitura dos resumos, que proporcionaram a exclusão de artigos que não se relacionavam com o tema. Por fim, foi realizada a leitura completa dos artigos e os que não se aplicavam à proposta do estudo foram eliminados. Ao final da seleção, um total de 13 artigos foram considerados aptos a serem utilizados para análise de acordo com a proposta dessa revisão, conforme demonstrado na figura 1.



**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos artigos.

## 4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados coletados dos referentes artigos demonstram que a ação dos compostos bioativos como flavonóides, catequinas, curcumina, resveratrol, sulforafano, quercetina, vitamina C e vitamina E, além dos ácidos graxos ômega 3 e palmitato vão muito além de uma ação meramente anti-inflamatória, sendo que também podem atuar na expressão gênica de modo a favorecer o organismo no combate à doença, atenuando sua gravidade ou auxiliando na recuperação de quadros das doenças crônico-degenerativas (SALEH et al., 2021).

Modificações epigenéticas que perpassam a metilação do DNA, a modificação de histonas até as modificações mediadas por microRNAs contribuem para mudanças na regulação e expressão dos genes. A desregulação dos processos epigenéticos é frequentemente considerada um fator determinante no câncer (LI et al., 2020). Um dos mecanismos significativos de interceptação e tratamento do câncer por fitoquímicos é a reprogramação das principais vias metabólicas e a remodelação da epigenética do câncer. Evidências crescentes mostram que os fitoquímicos dietéticos são potentes agentes quimiopreventivos/interceptadores do câncer devido às suas propriedades antioxidantes, modulação metabólica e regulação epigenética (SHANNAR et al., 2022).

Os estudos analisados são unânimes ao relatarem a ação epigenética em vias de sinalização anti-inflamatórias e antioxidantes de grande parte dos compostos bioativos investigados nos estudos. A curcumina, o resveratrol e a quercetina aparecem em alguns estudos e foram apontadas como atuantes em vias de sinalização de diversos processos celulares para várias doenças (FERNANDES et al., 2020; SALEH et al., 2021; TEIXEIRA et al., 2021; THIRUVENGADAM, et al., 2021; KUMAR et al., 2022; MAITRA et al., 2022). Os

polifenóis se mostraram atuantes também nos processos de metilação do DNA (aumentando ou diminuindo sua ocorrência), modificação das histonas e ativação ou inibição de RNAs não codificantes (miRNAs), processos esses que tem ação de interferir na expressão gênica e auxiliar na prevenção e recuperação da saúde nas doenças crônico-degenerativas (ARORA et al., 2019).

A curcumina, composto bioativo da *Curcuma longa*, foi amplamente estudada e demonstrou fortes atividades anticancerígenas, antioxidativas e anti-inflamatórias, regulando vias de sinalização como Nrf2, NF-κB e vias epigenéticas e epigenômicas de modificações de histonas e metilação do DNA (WU et al., 2019). Vários estudos reafirmam essas propriedades ao composto curcumina.

Os ácidos graxos também foram estudados e identificou-se que estes atuam em genes específicos ligados a citocinas pró- inflamatórias (SAAD et al., 2021), além de regiões que controlam fatores de crescimento tumoral (FERNANDES et al., 2020) e regiões que regulam ações antioxidante e promotoras de energia (ATP) (PARK et al., 2022). Muitos desses compostos atuam em miRNAs com influência na expressão gênica.

Múltiplas combinações de fitoquímicos podem resultar em atividade sinérgica, o que aumenta sua biodisponibilidade e ação em múltiplos alvos moleculares, oferecendo assim vantagens sobre tratamentos com produtos químicos isolados (KUMAR et al., 2022). Além disso, podem atuar como coadjuvantes no tratamento com fármacos específicos, potencializando sua ação.

De forma a organizar todas estas importantes informações (de maneira prática e objetiva) foi criado o quadro 1, em que se descreveu os principais autores, título dos artigos, nomes dos compostos bioativos e sua atividade, assim como os genes ou microRNAs envolvidos nos processos celulares, genéticos e epigenéticos, com ênfase nestes últimos.



AUTOR	TÍTULO	CBAs	ATIVIDADE	GENES/ miRNAs
ARORA et al. (2019)	<i>Combinatorial Epigenetics Impact of Polyphenols and Phytochemicals in Cancer Prevention and Therapy</i>	Compostos polifenólicos: (EGCG, Curcumina, Resveratrol dentre outros)	Metilação do DNA, modificação nas histonas, RNAs não codificantes (miRNAs).	<i>miR-15a</i> <i>miR-16-1</i> <i>miR-17-92</i> família <i>miR-34</i> <i>miR-9-1</i> <i>miR-148a</i> <i>p16INK4a</i> <i>BRCA1</i> <i>TTF-3</i> <i>MUC4</i>  Genes envolvidos no desenvolvimento do câncer.
WU et al. (2019)	<i>Epigenetics/ epigenomics and prevention by curcumin of early stages of inflammatory-driven colon cancer</i>	Curcumina	A curcumina exibe forte atividade anticancerígena, anti-oxidativa e anti-inflamatória, regulando vias de sinalização como Nrf2, NF- $\kappa$ B e vias epigenéticas/ epigenômicas de modificações de histonas e metilação do DNA.	<i>SOCSs</i> e <i>SHP1</i>  Genes supressores de tumor  <i>miR-133a</i> <i>miR-143</i> <i>miR-145</i> <i>miR92</i> e <i>miR173p</i> <i>miR-17-92</i> <i>miR135</i>  miRNAs desregulados pela hipermetilação do DNA em tumores.
FERNANDES et al. (2020)	<i>Nutrientes y compuestos bioactivos en modulación epigenética asociados a la prevención y al cáncer de combate</i>	Vit. C: (frutas cítricas); RES: (uvas vermelhas e no vinho); Curcumina; $\beta$ -caroteno: (vegetais alaranjados); EGCG: (chá verde); Sulforafano: (vegetais crucíferos).	Inibição de genes relacionados à proliferação celular excessiva e estimulação genes associados à apoptose celular, além de estimulação de vias antioxidantes endógenas importantes.	<i>miR-200c</i> <i>miR-194</i>  Regulam fatores de crescimento tumoral.

LI et al. (2020)	<i>Epigenetics/ epigenomics of triterpenoids in cancer prevention and in health</i>	Triterpenóides	Indução de hipometilação global, aumentam a hipermetilação/ hipometilação do promotor de oncogenes e genes supressores de tumor e modificação do miRNA, modificação de histonas.	Sp1, Nrf2  Envolvidos em vias de sinalização no câncer.
SAAD et al. (2021)	<i>Metabolic and Epigenetics Action Mechanisms of Antiobesity Medicinal Plants and Phytochemicals</i>	Ômega-3 (óleo de peixe) Palmitato	Alteração no perfil de metilação. Modificações de metilação do DNA (aumento ou diminuição).	<i>CD36</i> (sítio CpG)  Envolvido em complicações relacionadas à obesidade, diabetes tipo 2 e intolerância à glicose.  <i>GLIS3</i> <i>HNF1B</i> <i>TCF7L2</i> <i>SLC30A8</i>  Genes envolvidos no diabetes tipo 2.
SALEH et al. (2021)	<i>The Anti-Inflammatory Properties of Phytochemicals and Their Effects on Epigenetic Mechanisms Involved in TLR4/ NF-κB-Mediated Inflammation</i>	RES; Curcumina; Flavonóide; Isoflavonóide; EGCG; SFN	Redução significativa da produção de citocinas pró-inflamatórias; inibição do estresse oxidativo.	<i>miR-155</i> <i>miR-21</i> <i>miR-146a</i> <i>SOCS1</i> <i>p53</i>  Inibição de fatores inflamatórios.
TEIXEIRA et al. (2021)	<i>Relationship Of Intestinal Microbiotes And Bioactive Compounds In Modulation Of Obesity-Related Genes</i>	Curcumina; (EGCG); Polifenóis; Resveratrol; Sulforafanos	Atuação anti obesogênica, tanto através da metilação do DNA quanto por meio da acetilação de histonas e nos mecanismos epigenéticos do controle de peso pela acetilação de histonas.	<i>miR-29a</i> <i>CEBPa</i>

THIRUVENGADAM et al. (2021)	<i>Bioactive Compounds in Oxidative Stress-Mediated Diseases: Targeting the NRF2/ARE Signaling Pathway and Epigenetic Regulation</i>	Curcumina; Quercetina; Resveratrol; EGCG; Apigenina; Sulforafano; Ácido ursólico	Bloqueando os mediadores inflamatórios inibidores do estresse oxidativo por meio de modificações Epigenéticas, incluindo modificações de histonas, alterações de miRNA, metilação do DNA.	<i>NRF2</i> <i>Keap1</i>  Via de sinalização de processos inflamatórios presente em várias doenças metabólicas e cânceres.
DE SOUZA ALVES et al. (2022)	<i>Epigenetic diet in the prevention of malignant neoplasms: a perspective on breast cancer.</i>	Isoflavona; Sulforafano; Resveratrol	Atuação como supressor tumoral, capaz de silenciar genes. Promoção de apoptose, atuando na metilação do DNA e influência em marcadores de histonas.	<i>p21</i> <i>p16</i>  Ativação de genes supressores de tumor  <i>BMI1</i> <i>c-MYC</i> <i>p53</i>  Inibição de genes promotores de tumor
KUMAR et al. (2022)	<i>Biogenic Phytochemicals Modulating Obesity: From Molecular Mechanism to Preventive and Therapeutic Approaches</i>	Flavonóides: (quercetina, curcumina, catequina, resveratrol); Alcalóides; Fenóis; Fitoesterol; Terpenóide	Aumentando o gasto energético, termogênese, a lipólise e o metabolismo lipídico, modulando o tecido adiposo, atuando como supressores do apetite, regulando a adipogênese, inibindo a atividade da enzima lipase pancreática, atuando como antioxidantes, e prevenir danos oxidativos em sistemas vivos.	<i>ADRB3</i> <i>Lep</i>  Várias vias de sinalização distintas ligadas a obesidade, hipermetilação e hipometilação do DNA.
MAITRA et al. (2022)	<i>Identification of structural features of selected flavonoids responsible for neuroprotection using a Drosophila model of Parkinson's disease</i>	Flavonóides	Neuroproteção por propriedades antioxidantes e por regulação das respostas neuro inflamatórias.	<i>cncC</i> <i>gstD1</i>  Via de respostas antioxidante.

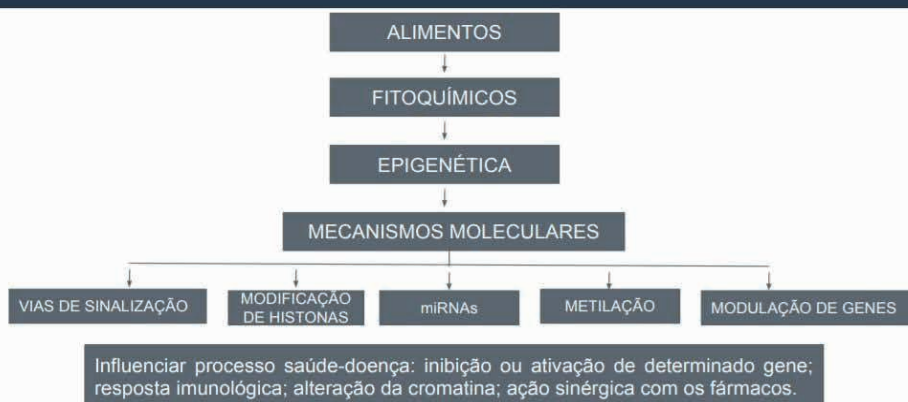
PARK et al. (2022)	<i>Alpha-tocotrienol enhances arborization of primary hippocampal neurons via upregulation of Bcl-xL</i>	Vit. E: (Alfa-tocotrienol ( $\alpha$ -TCT));	Eficiência aumentada da produção de ATP. Proteção dos axônios e dendritos contra a degeneração induzida por peróxido de hidrogênio em células granulares cerebelares.	<i>Bcl-xL</i> Regula o metabolismo da energia neuronal.
SHANNAR et al. (2022)	<i>A New Frontier in Studying Dietary Phytochemicals in Cancer and in Health: Metabolic and Epigenetic Reprogramming</i>	Curcumina; Quercetina; Resveratrol; EGCG; Apigenina; Sulforafano; Ácido Ursólico	Capacidade dos fitoquímicos de modular a pré-programação metabólica em células cancerígenas.	Várias vias de sinalização metabólicas ligadas ao câncer.

Compostos Bioativos (CBAs); Epigalocatequina-3-galato (EGCG); Resveratrol (RES); Sulforafano (SFN).

**Quadro 1** - Estudos selecionados, segundo a revisão narrativa, de acordo com a atividade dos compostos bioativos e suas modificações epigenéticas, 2023.

Finalmente, conforme demonstrado no quadro 1, verifica-se que, muito além de uma resposta anti-inflamatória e antioxidante, os compostos bioativos têm ação na expressão gênica. Esta ocorre através da capacidade de influência no núcleo celular por meio da alteração na cromatina, pois esses compostos podem modificar as histonas, que por sua vez influenciam na estrutura das cromátides. Neste cenário de alteração epigenética, a remodelação da cromatina desempenha um papel crucial na regulação de processos dependentes do DNA. Esse mecanismo essencial envolve a atuação de complexos multiproteicos modificadores de cromatina, incluindo os dependentes de ATP, responsáveis pela remodelação de nucleossomos, e enzimas cromatina-modificadoras, como a histona acetiltransferase e a histona deacetilase. Juntamente com a metilação do DNA, uma série de evidências sugere que a remodelação da cromatina desempenha um papel fundamental nos estágios iniciais da carcinogênese, entre outros processos. Embora essas observações precisem ser mais amplamente estudadas, os dados obtidos até o momento sugerem que a remodelação epigenética da cromatina representa um passo crítico na transição para a doença invasiva (DE SOUZA ALVES et al., 2022; KUMAR et al., 2022; TEIXEIRA et al., 2021). A figura 2 demonstra uma síntese dos principais mecanismos moleculares, genéticos e epigenéticos que podem ser induzidos pelos compostos fitoquímicos dos alimentos.

## Síntese dos Mecanismos



**Figura 2:** Síntese dos mecanismos moleculares que podem ser induzidos pelos compostos fitoquímicos dos alimentos.

## 5 | CONCLUSÃO

A literatura tem comprovado os efeitos benéficos de uma alimentação rica em alimentos de origem vegetal, por estes possuírem muitos compostos bioativos que possuem ação benéfica de resposta na regulação de expressão gênica, o que pode influenciar positivamente a saúde do indivíduo. Observou-se que os fitoquímicos modulam a capacidade epigenética e metabólica das células, porém mais trabalhos são necessários para descrever as características cinéticas e termodinâmicas de enzimas relacionadas à epigenética e sua dinâmica específica de contexto em resposta à perturbação metabólica.

Recentes propostas e abordagens foram analisadas no sentido de confirmar a importância dos alimentos como aliados no tratamento e prevenção de algumas doenças, esclarecendo o que é comprovado na literatura científica e salientando sobre os efeitos dos fitoquímicos na modulação epigenética. Muito mais do que um efeito agudo, uma alteração na forma de expressão gênica é observada. Contudo, quando esses compostos se encontram isolados ou na forma de suplementos, a resposta epigenética não é a mesma. Entretanto, quando utilizados de forma combinada com outros fitoquímicos ou até mesmo com fármacos, auxilia e potencializa a ação desses fármacos, promovendo uma resposta mais eficaz ao tratamento.

Diante disso, o papel do nutricionista torna-se ainda mais importante, pois este pode atuar de maneira multidisciplinar, em conjunto com vários profissionais da saúde. Dessa forma, o tratamento será focado no indivíduo de maneira integral e individualizada, e não apenas na doença, sendo mais efetivo no que se refere à qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

AGGARWAL BB, HARIKUMAR KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009 Jan;41(1):40-59. doi: 10.1016/j.biocel.2008.06.010. Epub 2008 Jul 9. PMID: 18662800; PMCID: PMC2637808.

ARORA I, SHARMA M, TOLLEFSBOL TO. Combinatorial Epigenetics Impact of Polyphenols and Phytochemicals in Cancer Prevention and Therapy. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 14;20(18):4567. doi: 10.3390/ijms20184567. PMID: 31540128; PMCID: PMC6769666.

BASTOS DH, ROGERO MM, ARÊAS JA. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade [Effects of dietary bioactive compounds on obesity induced inflammation]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009 Jul;53(5):646-56. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-27302009000500017. PMID: 19768255.

DANTAS JÚNIOR, FW de L.; GONÇALVES, MR; MANDELLI, BF; SILVA, CP da; LACERDA, RA; BESERRA, GR.; ALMEIDA, A. de S.; ALEXANDRIA JÚNIOR, PC de.; SANTOS, A.O.; ABRANTES-COUTINHO, VE A influência da epigenética na prevenção do câncer. *Investigação, Sociedade e Desenvolvimento [S. I.]*, v. 11, n. 15, pág. e439111537346, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i15.37346. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/37346>. Acesso em: 27 jun. 2023.

DE SOUZA ALVES, G. M. V.; PIMENTA, L. F.; DE ARAÚJO, F. M. G. Dieta epigenética na prevenção de neoplasias malignas: uma perspectiva sobre câncer de mama epigenetic diet in the prevention of malignant neoplasms: a perspective on breast cancer. *ficha catalográfica elaborada pelos editores-chefes da revista*21, p. 22.

FERNANDES, D. P. et al. Nutrientes e compostos bioativos na modulação epigenética associada à prevenção e combate ao câncer. 2020. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 4, e114942914, 2020 (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i4.2914>

HEBER D. Vegetais, frutas e fitoestrógenos na prevenção de doenças. *J Postgrad Med.* 2004;50(2):145-149.

KUMAR V, SINGH DD, LAKHAWAT SS, YASMEEN N, PANDEY A, SINGLA RK. Biogenic Phytochemicals Modulating Obesity: From Molecular Mechanism to Preventive and Therapeutic Approaches. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022 Mar 27; 2022:6852276. doi: 10.1155/2022/6852276. PMID: 35388304; PMCID: PMC8977300.

LI S, KUO HD, YIN R, WU R, LIU X, WANG L, HUDLIKAR R, PETER RM, KONG AN. Epigenetics/epigenomics of triterpenoids in cancer prevention and in health. *Biochem Pharmacol.* 2020 May; 175:113890. doi: 10.1016/j.bcp.2020.113890. Epub 2020 Feb 29. PMID: 32119837; PMCID: PMC7174132.

MAITRA, U. et al. Identification of structural features of selected flavonoids responsible for neuroprotection using a Drosophila model of Parkinson's disease. *bioRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2022.06.03.494711>; this version posted June 4, 2022.

MAITRA, U. STEPHEN, C. CIESLA, L. M. Drug discovery from natural products – Old problems and novel solutions for the treatment of neurodegenerative diseases, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Volume 210, 2022. 114553, ISSN 0731-7085. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114553>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0731708521006646>)

OLIVEIRA BC, SANTOS PP, FIGUEIREDO AM, RAFACHO BPM, ISHIKAWA L, ZANATI SG, FERNANDES AAH, AZEVEDO PS, POLEGATO BF, ZORNOFF LAM, MINICUCCI MF, PAIVA SAR. Influence of Consumption of Orange Juice (*Citrus Sinensis*) on Cardiac Remodeling of Rats Submitted to Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Jun;116(6):1127-1136. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20190397. PMID: 34133599; PMCID: PMC8288524.

PANSARASA O.; PISTONO C., DAVIN A., BORDONI M., MIMMI M.C., GUAITA A., CEREDA C. Sistema imunológico alterado na fragilidade: Genética e dieta podem influenciar a inflamação. *Revisões de Pesquisa sobre Envelhecimento Volume 54*, setembro de 2019, 10093. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100935>

PANDEY KB, RIZVI SI. Polifenóis vegetais como antioxidantes dietéticos na saúde e na doença humana. *Oxid Med Cell Longev*. 2009;2(5):270-278.

PARK A, H, KRISTI, M., CROWE-WHITE, A, CIESLA L., SCOTT, M, BANNERMANA, S., DAVIS, A. U. ADHIKARI, B., BURNETT, G. BROMANA, K., FERDOUS, K. A., LACKEY, K. H., LICZNERSKI, P. JONAS, E. A. Alpha-tocotrienol enhances arborization of primary hippocampal neurons via upregulation of Bcl-xL. *Nutrition Research 101* (2022) 31–42. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2022.02.007> 0271-5317/© 2022 Elsevier Inc. All rights reserved.

RIBEIRO SILVA, L.B.A, CASTRO N. P., NOVAES, G. M., PASCOAL, G. F. L. Ong, T. P. Bioactive food compounds, epigenetics and chronic disease prevention: Focus on early-life interventions with polyphenols, *Food Research International*, Volume 125, 2019, 108646, ISSN 0963-9969, <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108646>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996919305320>)

ROMEIRO, C. F. R; PANTOJA, L. V. P. da S. ANDRADE, M. A. de A. Compostos bioativos identificados em *Ayapana triplinervis*: Uma revisão sobre mecanismos antitumorais. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 6, e0811628478, 2022. (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i6.28478>

SAAD B, GHAREEB B, KMAIL A. Metabolic and Epigenetics Action Mechanisms of Antiobesity Medicinal Plants and Phytochemicals. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021 Jun 9; 2021:9995903. doi: 10.1155/2021/9995903. PMID: 34211580; PMCID: PMC8208872.

SALEH HA, YOUSEF MH, ABDELNASER A. The Anti-Inflammatory Properties of Phytochemicals and Their Effects on Epigenetic Mechanisms Involved in TLR4/NF-κB-Mediated Inflammation. *Front Immunol*. 2021 Mar 26; 12:606069. doi: 10.3389/fimmu.2021.606069. PMID: 33868227; PMCID: PMC8044831.

SHANNAR A, SARWAR MS, KONG AT. A New Frontier in Studying Dietary Phytochemicals in Cancer and in Health: Metabolic and Epigenetic Reprogramming. *Prev Nutr Food Sci*. 2022 Dec 31;27(4):335-346. doi: 10.3746/pnf.2022.27.4.335. PMID: 36721757; PMCID: PMC9843711.

SILVA, S.M. C. S.da; MURA J.D.P.. *Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia*. 2a. Edição. São Paulo: Roça, 2010

TEIXEIRA, C. M.; DE MELO, M. M. Relação da microbiota intestinal e compostos bioativos na modulação de genes relacionados à obesidade. *Acta Portuguesa de Nutrição*, n. 25, p. 54-57, 2021.

THIRUVENGADAM M, VENKIDASAMY B, SUBRAMANIAN U, SAMYNATHAN R, ALI SHARIATI M, REBEZOV M, GIRISH S, THANGAVEL S, DHANAPAL AR, FEDOSEEVA N, LEE J, CHUNG IM. Bioactive Compounds in Oxidative Stress-Mediated Diseases: Targeting the NRF2/ARE Signaling Pathway and Epigenetic Regulation. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Nov 23;10(12):1859. doi: 10.3390/antiox10121859. PMID: 34942962; PMCID: PMC8698417.

WU R, WANG L, YIN R, HUDLIKAR R, LI S, KUO HD, PETER R, SARGSYAN D, GUO Y, LIU X, KONG AN. Epigenetics/epigenomics and prevention by curcumin of early stages of inflammatory-driven colon cancer. *Mol Carcinog*. 2020 Feb;59(2):227-236. doi: 10.1002/mc.23146. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31820492; PMCID: PMC6946865.

VALENTE. M. A. S; BARBOSA, M.C.de A; RODRIGUES, C.V; VIEIRA, P. A. F; BARBOSA, M. O. Nutrigenômica/nutrigenética na elucidação das doenças crônicas. *HU Revista, Juiz de Fora*, v. 40, n. 3 e 4, p. 239-248, jul./dez. 2014