

Ciências Ômicas e Nutrição: O que Elas Podem e Ainda Não Podem Nos Dizer?

Com o advento das tecnologias genômicas que permitem aos cientistas detectar mudanças na expressão gênica, as chamadas tecnologias "ômicas", estamos começando a entender exatamente como o que comemos afeta a expressão gênica e, portanto, a saúde.

As tecnologias ômicas, cujo desenvolvimento tem sido significativamente avançado nos últimos anos, podem potencialmente ser usadas para investigar melhor a fisiopatologia e os métodos diagnósticos e identificar alvos terapêuticos. Sua principal vantagem é que eles podem fornecer uma enorme quantidade de dados em um período muito curto de tempo e com uma abordagem imparcial. A rápida evolução do aprendizado de máquina e da inteligência artificial nos últimos anos também permitiu a análise precisa de grandes conjuntos de dados produzidos pelas ciências ômicas. **... mas a sua aplicação ainda está numa fase inicial.**

- **A epigenômica** investiga as modificações epigenéticas no material genético celular. Ao contrário das mudanças genéticas, as mudanças epigenéticas são reversíveis e não alteram sua sequência de DNA, mas podem mudar a forma como o corpo lê uma sequência de DNA.

A expressão gênica refere-se a quantas vezes ou quando as proteínas são criadas a partir das instruções dentro dos genes. Embora as mudanças genéticas possam alterar qual proteína é feita, as mudanças epigenéticas afetam a expressão gênica para ativar e desativar os genes. Como seu ambiente e comportamentos, como dieta e exercício, podem resultar em mudanças epigenéticas, é fácil ver a conexão entre seus genes e seus comportamentos e ambiente.

Em essência, o ambiente pode afetar quais genes estão ativos e quais permanecem adormecidos. O aspecto ambiental pode ter um impacto em doenças como o desenvolvimento de câncer e outros riscos de doenças. Há muita pesquisa em andamento para identificar biomarcadores relacionados a várias condições. O estudo já mostrou muita promessa.

- **A transcriptômica** refere-se à avaliação quantitativa de todos os transcritos de RNA codificantes e não codificantes e reflete a atividade transcricional celular.
- **A proteômica** refere-se à investigação de "proteoma", portanto, a todas as proteínas expressas por uma célula.
- **A metabolômica** é o estudo de substratos e produtos do metabolismo, que são influenciados por fatores genéticos e ambientais.
- **Nutrigenética** é o estudo de como os indivíduos processam nutrientes com base em sua composição genética. Um bom exemplo de nutrigenética é o Bedlington terrier; devido a uma mutação no gene MURR-1, os Bedlington terriers afetados são relativamente incapazes de excretar o excesso de cobre, levando à toxicose do cobre.

Ciências Ômicas e Nutrição: O que Elas Podem e Ainda Não Podem Nos Dizer?

A Nutrigenômica...

é definida como o efeito dos nutrientes na expressão gênica. O estudo da nutrigenômica está fornecendo uma melhor compreensão de como regular as vias metabólicas para otimizar a saúde dos animais de companhia e abriu a porta para determinar como a dieta e os nutrientes específicos afetam diretamente a expressão gênica ou como os componentes dietéticos afetam os sinais sistêmicos que determinam as respostas fisiológicas gerais. Quando combinada com o conhecimento da expressão gênica e das diferenças bioquímicas entre estados saudáveis e doentes, uma abordagem racional para a formulação de alimentos pode ser usada para modificar os perfis de expressão em animais afetados, de modo que reflita mais de perto um estado saudável.

As células são as unidades de trabalho fundamentais de todo sistema vivo. Todas as instruções necessárias para direcionar suas atividades estão contidas no DNA químico (ácido desoxirribonucleico).

Associações entre dieta e doença têm sido reconhecidas há muito tempo através de estudos epidemiológicos. As novas tecnologias genômicas, as chamadas "ferramentas ômicas", estão agora a elucidar a base destas associações. Essas tecnologias monitoram a atividade de múltiplos genes simultaneamente no nível de RNA pela transcriptômica, o nível das proteínas pela proteômica e, finalmente, o nível de metabólitos pela metabolômica.

Quando os estudos envolvem vários animais e muitos genes, eles são exibidos como mapas de calor de expressão gênica.

Existem exemplos da **Nutrigenômica** em Aplicações Humanas-

(Ornish D, Magbanua MJ, Weidner G, Weinberg V, Kemp C, Green C, Mattie MD, Marlin R, Simko J, Shinohara K, Haqq CM, Carroll PR. Changes in prostate gene expression in men undergoing an intensive nutrition and lifestyle intervention. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Jun 17;105(24):8369-74. doi: 10.1073/pnas.0803080105. Epub 2008 Jun 16. PMID: 18559852; PMCID: PMC2430265.)

Os 30 homens que se inscreveram neste estudo, não se submeteram a cirurgia ou radioterapia para tratar seus tumores de baixo risco; em vez disso, eles passaram por mudanças abrangentes no estilo de vida (baixo teor de gordura, alimentos integrais, nutrição à base de plantas; técnicas de gerenciamento de estresse; exercício moderado; e participação em um grupo psicossocial de apoio. Os participantes doaram biópsias seriadas com agulha da próstata no início do estudo e após 3 meses da intervenção no estilo de vida, a partir das quais as quantidades de nanogramas de mRNA foram purificadas.

Em conclusão, o estudo sugere que a nutrição intensiva e as mudanças no estilo de vida podem modular a expressão gênica na próstata. Compreender os mecanismos de como

Ciências Ômicas e Nutrição: O que Elas Podem e Ainda Não Podem Nos Dizer?

mudanças abrangentes no estilo de vida afetam a regulação transcricional pode fortalecer os esforços para desenvolver estratégias eficazes de prevenção e tratamento do câncer de próstata. Ensaio clínico randomizado e controlado maiores são agora necessários para confirmar e ampliar as hipóteses geradas pelos resultados deste estudo piloto e para entender melhor a contribuição relativa de cada componente da intervenção.

A promessa de tecnologias nutrigenômicas provavelmente não será reconhecida em humanos. Os benefícios máximos da nutrigenômica só são reconhecidos em populações com nutrição de única fonte e alta adesão à dieta específica. Infelizmente para os seres humanos, temos muitas escolhas, muitas delas não particularmente saudáveis. Felizmente para os nossos pacientes veterinários, a promessa da nutrigenômica pode ser uma realidade.

Avaliando Um Alimento Nutrigenômico em Animais de Estimação

1. Estudos Genômicos: Expressão Genética
2. Estudos Fenotípicos: Estudos Clínicos

O tecido adiposo também é um órgão endócrino altamente ativo que desempenha um papel fundamental na homeostase energética e, portanto, na incidência de obesidade.

Os adipócitos liberam uma variedade de adipocinas, incluindo leptina e fator de necrose tumoral- α . Muitas dessas adipocinas, que são mediadores pró-inflamatórios e (ou) influenciam a sensibilidade à insulina, demonstraram aumentar com a obesidade.

O passo 2 do processo é aplicar os ingredientes específicos que podem mudar um perfil genético de um estado de doença para um estado de saúde. **Esses mapas de calor mostram** como é um mapa de calor de um cão obeso e como adicionamos nutrientes específicos para alterar essa expressão gênica chave para que possamos converter um animal que armazena gordura em um animal de queima de gordura.

O passo 3 é alimentar os animais afetados. Aqui está um mapa do perfil genético dos cães no início do estudo de perda de peso em comparação com um grupo de controle de cães magros. Neste estudo, você pode ver que os cães perderam cerca de 3 kg em 4 meses. Para o tamanho do corpo, esta foi uma quantidade muito boa de perda de peso no período de 4 meses.

Se olharmos para as mudanças no perfil genético, você pode ver que fomos capazes de aumentar os genes regulados para baixo na parte superior do mapa de calor e diminuir os genes regulados para cima na parte inferior. No total, 240 genes foram significativamente regulados para baixo e 14 genes regulados para cima. A dieta foi um sucesso, os cães perderam peso e eram fenotipicamente mais magros, E metabolicamente mais magros.

Ciências Ômicas e Nutrição: O que Elas Podem e Ainda Não Podem Nos Dizer?

Como vimos anteriormente, os cães que comiam o alimento testado com tecnologia **nutrigenômica**, eram física e metabolicamente mais magros. Como comparação, alimentamos uma dieta semelhante a Atkins que tinha alta proteína, alto teor de gordura e baixa fibra dietética total. Como você pode ver, os cães que comiam a dieta rica em proteínas eram fisicamente mais magros, mas ainda eram metabolicamente obesos. **Fomos incapazes de mudar esses genes com o alimento rico em proteínas.**

Quais genes específicos são alterados com este alimento nutrigenômico?

CPT1a específico para o fígado

CPT1b no músculo

CPT1c no coração

UCP1 (proteína de desacoplamento) e UCP2 e UCP3. Geralmente a energia é produzida pelas mitocôndrias e liberada ou bombeada para fora das mitocôndrias. Se os prótons reentrarem nas mitocôndrias, eles são considerados desacoplados. A UCP é uma proteína que tem especificamente essa função e é reconhecida por induzir a termogênese em mamíferos. É um alvo antiobesidade reconhecido das empresas farmacêuticas.

Depois de comer o alimento nutrigenômico durante um estudo de perda de peso de 4 meses, as alterações de expressão gênica observadas em gatos e cães tendiam a se assemelhar mais à expressão gênica "saudável" ou magra e, em relação à expressão de seus genes antes de comer o alimento testado, eles tiveram aumentos na expressão de genes envolvidos no metabolismo e imunidade de glicose, gordura, aminoácidos e piruvatos. Diminuição da expressão de genes envolvidos na inflamação e resistência à insulina e aumento da expressão nesses genes associados ao controle do apetite.

Ponto Chave

Vamos nos lembrar que essas mudanças na expressão gênica são relativas. Os aumentos nas vias são comparados com o estado insalubre (obesidade) e não com um estado saudável. O metabolismo não faz com que os animais de estimação se tornem "hipermetabólicos" e não há evidências de que essas alterações estejam acima da expressão que é observada em animais magros normais. O poder deste alimento é que ele permite que os animais de estimação tenham uma expressão gênica saudável para que possam efetivamente perder peso. Animais de estimação obesos têm uma expressão gênica insalubre e essa expressão gênica insalubre realmente os protege da perda de peso. Há pressão evolutiva para que os animais desenvolvam mecanismos que preservem a gordura corporal, nunca houve qualquer pressão evolutiva para que os animais se protejam de quantidades excessivas de gordura corporal. Do ponto de vista evolutivo, o corpo não sabe a diferença entre restrição calórica para perda de peso e fome, e é por isso que pode ser tão difícil perder peso e mantê-lo. O metabolismo

Ciências Ômicas e Nutrição: O que Elas Podem e Ainda Não Podem Nos Dizer?

"reinicia" a expressão gênica para um estado mais normal, de modo que o corpo não está mais defendendo as reservas de excesso de peso e é capaz de queimar calorias de forma mais eficaz.

Outro exemplo: Interrompendo o Ciclo da Artrite

Qualquer forma de estresse pode causar danos aos condrócitos (células da cartilagem) e iniciar o ciclo da artrite. Na maioria das vezes, esse estresse está relacionado a trauma, lesão ou pode ser devido ao desgaste normal ao longo do tempo. Menos comumente, pode ser devido a um processo infeccioso ou condição do sistema imunológico.

O dano (com ou sem sinais de inflamação) ativa enzimas que causam degradação da cartilagem. Isso indica que a destruição (degradação) da cartilagem está ocorrendo antes que o cão ou gato comece a mostrar sinais óbvios de inflamação (dor, inchaço, claudicação, etc.).

A menos que o ciclo da artrite seja interrompido, a degradação adicional da cartilagem causa danos à matriz cartilaginosa (infraestrutura) e, eventualmente, leva à falha estrutural ou funcional da articulação. Obviamente, isso leva a uma situação muito dolorosa para o animal de estimação.

E o ciclo de danos continua.....

Este alimento com tecnologia nutrigenômica, que tem Ácido eicosapentaenoico (EPA), que é um ácido graxo ômega-3. O EPA é armazenado seletivamente em condrócitos caninos. Isso é exclusivo do cão. EPA ajuda a controlar a inflamação das articulações.

O EPA também interrompe um sinal (mRNA) para produzir enzimas degradativas que causam danos à cartilagem. O EPA trabalha para "desligar" o gene que leva à degradação da cartilagem (você poderia usar a analogia aqui de que desligar o gene seria semelhante a desligar um interruptor mais fraco para uma luz).

No cão, também sabemos que altos níveis de ácidos graxos ômega-3 e uma baixa proporção de ácidos graxos ômega-6 para ácidos graxos ômega-3 reduzem a inflamação ao redor da articulação.

Em resumo, existem 2 componentes-chave para gerenciar a artrite em cães e gatos com nutrição:

Controlar a inflamação com ácidos graxos ômega 3. No cão, o EPA é anti-inflamatório, e a baixa proporção de n-6 para n-3 de ácidos graxos ajuda a interromper a inflamação. No gato DHA é anti-inflamatório.

Interrompendo a degradação da cartilagem. O EPA no cão e o DHA no gato interrompem a degradação da cartilagem "recusando" o gene responsável pela ativação das enzimas que causam a degradação.

Ciências Ômicas e Nutrição: O que Elas Podem e Ainda Não Podem Nos Dizer?

Conclusões

- Dado que a **nutrigenética e a nutrigenômica** conceituam a pesquisa sobre a relação entre genes e nutrientes, da biologia básica à prática clínica, ao entender como os genes alteram a resposta do corpo à nutrição ou como a nutrição altera a resposta do corpo a genes defeituosos, os cientistas estão desbloqueando os códigos para a saúde e a longevidade.
- A genômica nutricional descreve as interações nutriente-gene, pois inclui duas áreas, nutrigenômica e nutrigenética.
- O termo "nutrigenômica" refere-se ao estudo dos efeitos dos nutrientes/alimentos bioativos na expressão gênica de um indivíduo.
- Por outro lado, a nutrigenética descreve que o perfil genético tem um impacto na resposta do corpo aos componentes bioativos dos alimentos, influenciando sua absorção, metabolismo e local de ação.
- As ciências ômicas estão contribuindo para a grande evolução observada na pesquisa em saúde nos últimos anos, que se caracteriza pelo uso de dados grandes e diversificados analisados por ferramentas matemáticas e computacionais avançadas, a fim de identificar novas formas de compreensão da biologia e da saúde humanas.
- A genômica nutricional tem como objetivo desenvolver um meio racional de otimizar a nutrição através da identificação do genótipo do animal, e isso define a relação entre nutrientes e saúde animal.
- Os indivíduos não podem mudar sua genética, mas eles podem comer os alimentos certos para apoiar as predisposições genéticas e tomar os suplementos certos para apoiar as variações genéticas e promover a função e estrutura celular normal.
- A má alimentação pode ser um fator de risco de doença.
- Vários laboratórios de ciências estão utilizando ciências "ômicas", incluindo transcriptômica, metabolômica, proteômica e o análise de comunidades microbianas, como a microbiota intestinal, a fim de entender os mecanismos pelos quais certos produtos alimentícios conferem um benefício à saúde e a natureza de possíveis alegações de saúde que podem ser feitas com base nessas informações.
- A compreensão da comunidade microbiana intestinal (da composição às perspectivas funcionais) precisa ser entrelaçada com conversas cruzadas genômicas com expressão gênica ativa, síntese proteica (disponibilidade enzimática) e metabolismo.