NUTRIGENÔMICA DO CÂNCER: UMA REVISÃO DA LITERATURA[1]

NUTRIGENOMICS CANCER: LITERATURE REVIEW

SAKAI, Jéssica Lie
Faculdade Municipal Professor Franco Montoro - FMPFM

RIBEIRO, Karina A. R.
Faculdade Municipal Professor Franco Montoro - FMPFM

Resumo: A exposição prolongada a fatores carcinogênicos quando associada à herança genética do individuo pode ocasionar alterações no DNA capazes de desencadear a ativação de proto-oncogenes e/ou a inibição de genes supressores de tumor. A busca pela compreensão de como os nutrientes interagem para a manutenção da saúde através da modificação da expressão gênica, tem despertado o interesse de profissionais da saúde. Esta pesquisa demonstra através de uma extensa revisão bibliográfica de artigos indexados nos últimos quinze anos nas bases de dados do *Scielo, Med Line e Lilacs,* os avanços científicos na área da nutrigenômica aplicada à promoção ou prevenção do câncer, destacando as formas através das quais, determinados nutrientes atuam inibindo ou estimulando a expressão dos proto-oncogenes e dos genes supressores de tumor. A elucidação dos mecanismos de expressão e modulação promovido pelos nutrientes nos genes possibilitará o desenvolvimento de dietas personalizadas e individualizadas, capazes de agir como coadjuvantes na prevenção e tratamento de tumores.
Palavra-chave: Nutrigenômica, Nutrigenética, Câncer.

Abstract: The prolonged exposition to carcinogenic factors when associated to genetic inheritance of the individual may lead to DNA alterations capable of triggering the activation of proto-oncogenes and/or the inhibition of tumor supressor genes. The search for comprehension on how nutrients interact to the maintenance of health through gene expression modification has arouse the interest of health professional. This research demonstrates through an extensive literature review of articles indexed in the last fifteen years in the databases SciELO, Med Line and Lilacs, scientific advances in the field of nutrigenomics applied to the promotion or prevention of cancer, highlighting the way in which, certain nutrients act by inhibiting or stimulating the expression of proto-oncogenes and tumor suppressor genes. The elucidation of the mechanisms of expression and modulation promoted by nutrients in genes allow the development of personalized and individualized diets, able to act as adjuvants in the prevention and treatment of tumors.
Key-words: Nutigenomics, Nutrigenetics, Cancer.

INTRODUÇÃO

O processo de divisão celular é controlado por uma série de genes responsáveis reguladores, pela manutenção e crescimento do organismo

[1] Declaro que um resumo derivado deste artigo foi previamente apresentado no XIV FÓRUM PAULISTA DE PESQUISA EM NUTRIÇÃO CLÍNICA E EXPERIMENTAL – CONGRESSO DO GANEPÃO, no ano de 2012.

(JONES & BAYLIN, 2002). Ao longo dos anos, a exposição prolongada a fatores carcinogênicos pode, quando associada à herança genética do individuo, promover alterações no DNA (ácido desoxirribonucleico) destes genes reguladores, ocasionando instabilidade celular e favorecendo o processo de oncogênese (SILVA & SILVA, 2005; ALMEIDA *et al*, 2005).

O câncer é uma patologia complexa, desencadeada pelo crescimento anormal de células em tecidos e órgãos (OPAS/OMS BRASIL, 2003). Até o final do ano de 2030, estima-se que 27 milhões de novos casos da doença sejam detectados, 75 milhões de pessoas já tenham recebido o diagnóstico, e aproximadamente 17 milhões de mortes ocorram no mesmo ano (INCA, 2007). SIEGEL *et al*, (2013) apontaram o câncer como sendo a segunda maior causa de óbito no mundo, representando 23% do total de óbitos registrados. Ainda segundo os autores, cerca de 1.660.290 novos casos surgem a cada ano.

Em função das relevantes implicações pessoais, econômicas e sociais que o câncer promove, inúmeros pesquisadores têm trabalhado na identificação dos fatores relacionados à origem da doença e meios de como impedir ou minimizar o seu desenvolvimento e um dos mais relevantes achados nesta área, diz respeito à descoberta da relação entre alguns tipos de neoplasias com mutações específicas em regiões do DNA codificadoras que condizem à ativação de proto-oncogenes e a inibição de genes supressores de tumor (MILNER *et al*, 2002).

O conhecimento produzido pelo Projeto Genoma Humano associado aos avanços tecnológicos da biologia molecular e da ciência da nutrição tornou possível entender não só a relação entre Gene *e* Ambiente, mas também que a expressão gênica resulta em muitos casos, em variadas respostas individuais, ainda que estes genes sejam submetidos aos mesmos fatores ambientais (FOOG-JOHNSON & KAPUT, 2003).

Estudos têm demonstrado que a ingestão de alguns nutrientes específicos é capaz de minimizar a ocorrência de danos ao DNA da célula, uma vez que, a presença de alguns elementos específicos na dieta, pode promover a integridade genômica e cromossômica, através da manutenção dos telômeros (FENECH *et al*, 2005; PADILHA & PINHEIROS, 2004; CLAYCOMBE & MAYDANI, 2001), o que impediria a alta ocorrência de oxidação nesta região dos cromossomos, aumentando a estabilidade molecular dos mesmos,

minimizando assim, a ocorrência da oncogênese.

A busca pela compreensão do modo como os nutrientes podem interagir no equilíbrio *saúde-doença* através da modificação da expressão e/ou da estrutura gênica, têm despertado o interesse de pesquisadores e profissionais da saúde para o estudo da promissora ciência da Nutrigenética e Nutrigenômica (MUTCH *et al*, 2005).

O presente artigo teve como objetivo demonstrar os avanços científicos e clínicos obtidos através do desenvolvimento de pesquisas nas áreas de Nutrigenômica e Nutrigenética aplicados ao estudo do câncer, destacando as formas através das quais determinados nutrientes atuam inibindo ou estimulando a expressão dos proto-oncogenes e dos genes supressores de tumor.

METODOLOGIA

Através de uma extensa pesquisa de revisão bibliográfica sistemática nas bases de dados do *Pubmed, Lilacs, Medline e Scielo*, foram selecionados artigos científicos indexados e de relevância na área de estudo da Nutrigenômica e Nutrigenética aplicada ao Câncer, publicados a partir do ano de 2000, nos idiomas inglês e português. O uso isolado ou combinado dos seguintes termos foi aplicado: Nutrigenômica, Nutrigenética e câncer.

Apesar desta revisão não se caracterizar como uma revisão de literatura sistemática, mas sim uma revisão conceitual do que a pesquisa cientifica tem apresentado sobre o tema nos últimos anos, alguns parâmetros foram seguidos:

1. Critérios de seleção

Os artigos foram selecionados com base nos seguintes critérios:

1.1. Avaliação da atividade dos nutrientes sobre os genes humanos;

1.2. Apresentação de dados originais realizados em estudos in vivo ou in vitro;

1.3. Apresentação de dados suficientes que apoiem a hipótese delineada pelo autor do trabalho.

Alguns artigos foram excluídos com base nos seguintes critérios:

1.1. Estudo de caso-controle sem população controle;

1.2. Publicação em duplicada, ou similar a resultados prévios descrito

na literatura pesquisada;

1.3. Incompatibilidade entre os resultados e conclusões apresentados pelo (s) autor (es), tendo como base o desenho experimental ou métodos aplicados durante o estudo.

A fim de complementar os artigos, também foram utilizados livros específicos das áreas de Genética e Nutrição.

DISCUSSÃO

1. Desenvolvimento do câncer

O câncer é uma doença com base genética e desencadeado por alterações no DNA de genes responsáveis pelo ciclo celular e pela tradução da mensagem genética. Algumas mutações são capazes de desencadear um descontrole dos genes que regulam os processos de proliferação e morte celular, e podem levar a perda da homeostase através do estímulo ao crescimento descontrolado e da inibição da apoptose nas células afetadas (LOUREIRO *et al*,2002).

O organismo saudável é capaz de promover o reparo de danos causados no DNA e a indução da apoptose de células considerados “anormais” (JARDIM, 2008), no entanto, a exposição prolongada a agentes mutagênicos físicos, químicos, biológicos e ambientais pode ocasionar mutações nos genes responsáveis por estes processos (MULLER & PRADO, 2008; JARDIM, 2008), que então, deixam de ocorrer da forma adequada. Nestes casos, o desenvolvimento do câncer dependerá da eficiência e expressividade dos genes relacionados aos processos de indução ao crescimento do tumor *x* a eficiência da manutenção gênica.

2. Epigenética, alimento e expressão gênica

Os genes de um indivíduo podem ser modificados por fatores dietéticos e nutricionais e vários componentes alimentares têm sido analisados quanto a sua influência nos processos epigenéticos (DAVIS & UTUS, 2004; OLIVEIRA, 2012).

A variação do material genético entre os indivíduos (polimorfismos) promove diferentes respostas epigenéticas frente à alimentação. Processos de interação entre gene e alimento ainda na fase fetal, a ocorrência de erros

congênitos do metabolismo e a exposição ao mesmo tipo de dieta, são alguns dos processos que demonstram como o nutriente pode influenciar ou regular a transcrição do DNA (ZEISEL *et al*, 2012; NEIBERGS *et al*, 2010; LONG *et al*, 2010).

Os mecanismos epigenéticos referem-se a alterações na expressão gênica capazes de interferir ou modificar a forma como o DNA será transcrito (JONES, 2012). Alguns nutrientes apresentam potencial epigenético por serem capazes de modular a expressão gênica por alteração da estrutura do cromossomo ocasionada por processos desordenados de metilação do DNA, modificação de histonas ou ainda por interferência de RNA (ácido ribonucleico) não codificador, capaz de mudar a maneira como os genes serão expressos (RUEMMELE & GARNIER-LENGLINÉ, 2012; NEIBERGS & JOHNSON, 2012).

Processos alterados de metilação do DNA são capazes não somente de causar instabilidade cromossômica, mas também de silenciar genes, que em função da hipermetilação ou hipometilação, sofrem mutações que culminam na promoção do câncer, de doenças auto-imunes, neurológicas e psiquiátricas (COSTA & PACHECO, 2012).

As modificações cromossômicas causadas pelas histonas interferem na regulação da transcrição gênica, através da ocorrência ou não do processo de transcrição. Mutações que culminam em alterações neste processo podem levar ao um descontrole celular e promover o câncer (OLIVEIRA, 2012).

O mecanismo epigenético promovido pelos RNAs não codificadores conduz a alterações no RNA mensageiro em função do silenciamento de genes que inativam a sua tradução. Poucos estudos foram realizados para estabelecer a ligação entre este dano na tradução e o desenvolvimento de câncer (MEOLA *et al*, 2009).

Há evidencias que demonstram que alguns compostos bioativos encontrados em plantas, animais, bactérias e cogumelos podem interferir na susceptibilidade do câncer por atuarem na apoptose, no controle do ciclo celular, na diferenciação, inflamação, angiogênise, replicação do DNA e metabolismo carcinogênico (ROSS, 2007)

3. Nutrientes e compostos bioativos na modificação do gene

A exposição prolongada a fatores mutagênicos quando associada à deficiência ou excesso a determinados nutrientes, está relacionada ao aumento

de dano no DNA e ao risco de desenvolvimento do câncer.

Pesquisas têm sido realizadas para determinar a interação entre hábitos alimentares e os diferentes genótipos de um indivíduo, uma vez que nutrientes específicos podem interferir de modo diferenciado nas variadas formas alélicas de um mesmo gene, desempenhando funções protetoras a alguns indivíduos e de risco para o desenvolvimento do câncer em outros (ZEISEL, 2012; SCHUCH *et al*, 2010; VERA-RAMIREZ *et al*, 2012).

Os efeitos benéficos ao organismo do consumo de nutrientes como ácido fólico, cálcio e nas vitaminas C, D, E, B6 e B12 já foi demonstrado cientificamente (FERRAZ *et al*, 2010; MURILLO, 2007). Estudos apontam que estes micronutrientes quando em concentração adequada, promovem a manutenção da integridade do DNA e atuam como compostos bioativos, que ao serem detectados pela célula, são capazes de desencadear alterações gênicas que aumentam e/ou reduzem a síntese de proteínas que promovem a adaptação às mudanças do metabolismo garantindo a homeostase (TESSARIN & SILVA, 2013; CONTI *et al*., 2010).

3.1 Ácido fólico

O ácido fólico atua como cofator para as reações de metabolismo intermediário por auxiliar na transferência de unidades de carbono, na síntese de nucleotídeos, na interconversão de aminoácidos, na biossíntese de purinas e pirimidinas e de compostos utilizados na síntese de DNA e RNA (ZIEGLER & LIM, 2007).

Uma das principais ações do folato é a sua atuação como doador de unidades de carbono para a promoção das reações de metilação (JAMES *et al*, 2003). A deficiência deste cofator está ligada ocorrência de quebras cromossômicas, em função da insuficiente metilação da uracila à timina, que ao formar micronúcleos, promove danos ao material genético (CHEN *et al,* 2008).

Estudos realizados por Rampersaud *et al* (2000) e Shelnutt *et al* (2003) também demonstraram a relação entre a baixa ingestão de folato com o processo de hipometilação do DNA. Outro estudo randomizado com pacientes com andenoma colorretal demonstrou que a suplementação de ácido fólico aumentou os níveis de metilação do DNA (PUFULETE *et al*, 2005).

Ulrich *et al* (2002) ao investigarem o polimorfismo C677T do genótipo

MTHFR com variante de TS (síntese de timina), demonstraram que indivíduos que possuem o genótipo MTHFR com atividade baixa de 677TT e com baixa expressão de TS apresentam menor risco de câncer colorretal.

A análise da variante C677TT do gene MTHFR (*5,10methilenetetrahydrofolate*), considerado um biomarcador da concentração de homocísteina e metilação do DNA, evidenciou que dietas pobre em folato, vitaminas B6, B12 e B2 relacionam-se com o aumento do desenvolvimento de carcinomas (LITTLE *et al*, 2003; FRISO & CHOI, 2005; KAUWELL *et al*, 2000; HOULSTON & TOMLINSON, 2001).

Kappelman *et al* (2008), observou em sua pesquisa que a doença inflamatória do intestino está diretamente relacionada ao aumento de câncer colorretal, através da demonstraram que o uso de folato e vitamina B12 agem no metabolismo da homocisteína e é capaz de reduzir a proliferação de células na mucosa intestinal (JIANG *et al*, 2010; FOX & STOLVER, 2008; ZINTZARAS, 2010).

De forma geral, as atuais pesquisas possibilitam associar a baixa ingestão de folato ao aumento do risco de desenvolvimento de câncer colorretal, e aos carcinomas de mama, ovário, esôfago, estômago, pâncreas, tecidos linfoides e coloretal (CORNELLA *et al*, 2005; MCFARLANE *et al* 2013).

3.2 Selênio

Há tampos o selênio vem sendo estudado devido a sua provável atuação quimiopreventiva (KHURI & LIPPMAN, 2000; BROOKS *et al*, 2001). Os primeiros estudos que promoveram esta associação foram realizados com animais e demonstraram que o selênio atua sobre o processo de carcinogenese (FRANKLIN, 2000).

SOSLOW *et al*, (2000) sugeriram que a suplementação de selênio possa atuar retardando os efeitos oxidativos do DNA, aumentando a apoptose e promovendo a expressão do p53 e da COX-2.

Outra hipótese que sustenta o benefício do selênio é sua atuação no processo de metilação, onde este atuaria evitando a hipermetilação do p56 do gene MGMT e dos genes relacionados à metástase (DAP e K-TIMP3) do câncer de pulmão (El-BAYOUMY, 2001).

O selênio também apresenta importante papel na redução do câncer

de mama, uma vez que é auxilia a enzima glutationa peroxidase, que atua diretamente na inibição da proliferação de células epiteliais, resultando na inibição da angiogênese (GERBER *et al*, 2003).

3.3 Cálcio

A suplementação de cálcio demonstrou-se positiva na prevenção ao câncer, pois se relaciona ao controle da proliferação celular, diferenciação e apoptose de células tumorais (SERGEEV, 2004; RUSSO & RUSSO, 2001).

Estudos demonstram que a presença do alelo *f* **Fok 1** promove uma diminuição da absorção de cálcio, enquanto que a falta de sua suplementação aumentaram os riscos de câncer de cólon. Entretanto pessoas com o alelo *FF* **Fok 1** não suplementadas, não apresentaram números significativos quanto ao aumento do risco de câncer de cólon (JURUTKA *et al*, 2000; WONG, 2003).

Há evidencias que mostram as ligações do cálcio com os ácidos biliares e gorduras que reduzem o conteúdo toxico intraluminal, o que diminuiria a multiplicação de células do epitélio do intestino grosso (LAMPRECHT & LIPKIN, 2003).

3.4 Vitamina B6

A maior parte da vitamina B6 disponível no organismo encontra-se difundido ao plasma e nos tecidos, sua ação está ligada a manutenção do organismo e na prevenção de doenças, isso porque além de atuar como coenzimas de diversas reações enzimáticas no organismo, ela também participa no metabolismo de folato e B12, onde essa associação promove uma ação protetora contra alguns tipos de câncer e por diminuir a concentração de homocisteína no sangue (STELUT *et al*, 2011; ALMEIDA *et al*, 2008; SPINNEKER *et al*, 2007).

Em função aos efeitos antitumorais promovidos pela B6 temos a sua participação no catabolismo de homocisteína através da transulfuração que diminui os ricos de câncer, isso porque o aminoácido sulforado homocisteína é auto-oxidado levando a lesões das células endoteliais (FERRZ *et al*., 2010). Outras ações desta vitamina contra os tumores está ligada a supressão da hiperproliferação celular, na diminuição do estresse oxidativo e na angiogênese (DA COSTA *et al*, 2012).

Segundo Vogel *et al* (2008) a deficiência de B6 esta relacionada ao aumento de homocisteína no sengue, a hipometilação e por agir na diminuição do pool da enzima metileno-THF, que promove a incorporação de uracila ao DNA, e acarreta instabilidade cromossômica, todos estes fatores levam ao aumento no risco de câncer colorretal. Larsson *et al* (2005) também observou que a deficiência de B6 esta relacionada ao câncer colorretal por estar envolvida na via de metabolismo do folato, onde atua como coenzima na síntese de MTHF e no catabolismo de homosísteina a glutationa.

No estudo randomizado produzido por Figueiredo *et al* (2008) não encontrou dados estatisticamente suficiente que sustente a hipótese que a vitamina B6 atua de forma protetora sobre a ocorrência de câncer de colorretal. Entretanto estudos anteriores mostram a relação da B6 com a diminuição do câncer colorretal em pacientes com o genótipo MTHFR-677T e sobre o gene CBS (OTAMI *et al*, 2005; ISHIHARA *et al*, 2007).

Sharp e Little (2004) observaram que a B6 não afeta diretamente os genes MTHFR, MTR, MTRR e CBS, mas que apresentam uma ligação ainda não muito esclarecida sobre esses genes que pode desencadear o surgimento do câncer colorretal.

3.5 Vitamina B12

A vitamina B12 contém cobalto em sua estrutura, sendo assim denominada cobalamina (CARPENTER, 2003). Este metal propicia à vitamina a capacidade de atuar como cofator de enzimas como a metionina sintase e metilnalinil-CoA mutase (AMES, 2001). Além de cofator enzimático, participa também da síntese de DNA e RNA, além da produção de energia oriunda de lipídeos e proteínas na mitocôndria, da síntese de hemoglobina e de diversas funções neurológicas (DAHLIN *et al*, 2008).

Fenech (2001 e 2002) observou que a deficiência dessa vitamina está associada à hipometilação, promovendo danos ao DNA, aumentando as mutações e o risco de câncer.

Estudo realizado por Zhang *et al* (2003) ao investigarem a ação da homocisteína, folato, B6 e B12 na prevenção do câncer de mama durante a pré-menopausa, foi possível visualizar que a associação destas vitaminas e cofatores diminui os riscos de desenvolvimento de carcinoma de mama.

3.6 Vitamina D

A vitamina D, um pró-hormônio lipossolúvel, é encontrada na forma de calciferol (forma sintética) e calicalciferol (produzida pela exposição solar) (ALI & VAIDYA, 2007). Para Holick (2009) existem evidencias de que a vitamina D poderia atuar de forma protetora no desenvolvimento de câncer, uma vez que, a ingestão adequada dessa vitamina propicia um melhor funcionamento do sistema imune e atua na regularização do crescimento e diferenciação celular.

Sabe-se que existem vários receptores para a vitamina D (VDR), e diferentes polimorfismos de VDR já foram descritos (RUKIN & STRANGE, 2007). Em particular, indivíduos com genótipo *Ff* e *ff* para o **Fok1** da proteína VDR, apresentam maior predisposição ao desenvolvimento de câncer colorretal (JENAB *et al*, 2009). Em contrapartida, estudo realizado por Ingles (2007) demonstrou que o alelo *F* **Fok1** poderia atuar beneficamente contra o câncer de próstata em homens suplementados em quantidades suficientes de vitamina D.

Evidências científicas já comprovaram que a vitamina D regula muitos genes envolvidos no metabolismo de prostaglandinas e que a diminuição do calcitriol promove a inibição da expressão e atividade da COX-2, acarretando a diminuição da expressão de receptores e aumentando o catabolismo de prostaglandina. Este mecanismo poderia diminuir a incidência do câncer de próstata (FELDMAN *et al*, 2007).

Embora diferentes estudos demonstrem a relação entre vitamina D e a diminuição do câncer, estudo realizada na Finlândia por Stolzenberg-Solomon (2006), demonstrou que a suplementação dessa vitamina estaria associada a um aumento de risco de câncer de pâncreas em indivíduos fumantes.

Até o presente momento, em função da diversidade dos polimorfismos do VDR, a deficiência de vitamina D tem sido relacionada com diferentes tipos de câncer, tais como o carcinoma de próstata, colorretal, bexiga, mama e melanoma (SLATTERY, 2007).

3.6.1 Ligação entre vitamina D e cálcio

Mathiasen *et al* (2002) relacionaram o cálcio com a vitamina D pelos seu efeito anticarcinogênico contra o câncer de mama, uma vez que o cálcio atua como mediador de apoptose celular induzida pela vitamina D.

Peterlink *et al* (2009) verificaram que a 1,25 (OH) 2D3, forma ativa da vitamina D, e o cálcio interagem no crescimento celular, através de sinalização de caminhos para o VDR e o receptor extracelular de cálcio (CaR). Por convergirem na mesma via de elementos os níveis elevados de cálcio extracelular levaria a um aumento de 1,25 (OH) 2D3, o que poderia explicar como a suplementação de cálcio e vitamina D atuaria na prevenção do câncer colorretal.

Estudos realizados por Larsson *et al* (2005) e Cho *et al* (2004) mostraram que a suplementação de cálcio e vitamina D atuariam de forma protetora contra o carcinoma colorretal, entretanto, embora diversos estudos demonstrem os benefícios dessas suplementações, estudo realizado por McCullough *et al* (2003) demonstrou que a ingestão de altas doses não aumentaria os benefícios promovidos pela vitamina.

A correlação absoluta da influência dos nutrientes atuam no polimorfismo VDR e sua associação com a diminuição do risco de desenvolvimento do câncer necessita de maiores estudos, uma vez que, diferentes exposições ambientais como a luz solar, o cálcio, energia e ingestão de gordura, também podem atuar modificando a relação entre o polimorfismo do VDR e o risco de câncer (INGLES, 2007).

3.7 Antioxidantes: vitamina C e vitamina E

Os radicais livres ou espécies reativas de oxigênio (EROs) são átomos ou moléculas com elétrons desemparelhados e de alta reatividade, que proporcionam, quando em excesso, um quadro denominado estresse oxidativo, responsável por ocasionar danos ao DNA e a outras moléculas orgânicas da célula, inclusive as presentes na membrana. Quando os danos no DNA o tornam incapaz de executar os reparos necessários em sua estrutura, tecidos podem ser lesados e há neste caso, a promoção do desenvolvimento do câncer (WAHLQVIST, 2013). Diversos tipos de câncer já foram relacionados ao estresse oxidativo dentre os quais destacam-se diferentes tipos de melanoma, as leucemias, os carcinomas gástricos, de colón, da próstata e de mama (DUNN & KOO, 2013).

As EROs participam de diversas etapas da progressão e transformação de um tumor, pois são capazes de promover a autossuficiência dos sinais de

crescimento, diminuir os sinais antiproliferativos, impedir a apoptose, estimular a replicação e a angiogênese sustentável, entre outros (CHEN *et al*, 2013).

Com intuito de reverter o quadro de estresse oxidativo e o desenvolvimento das EROs, o organismo conta com a ação de moléculas antioxidantes, produzidos pela própria célula ou obtidos através da dieta. Estas moléculas atuam na prevenção da formação dos radicais livres, minimizando as consequências de sua presença e/ou reparando os danos causados na estrutura do DNA e na membrana celular (SOSA *et al*, 2013).

Dentre as vitaminas que apresentam ação antioxidante merecem destaques as vitaminas C e E em função da ação protetora contra o desenvolvimento do câncer (TELESI & MACHADO, 2008).

A vitamina C, principal antioxidante oriundo da dieta, demonstra sua ação anticancerígena através da inibição e/ou redução das lesões teciduais causadas pelas EROs e também pela promoção da manutenção e reparo do DNA (TELESI & MACHADO, 2008).

Estudo realizado por Zhang e Farthing (2005) demonstrou que a vitamina C é capaz de combater a infecção causada pela *Helicobacter pylori* apontada como principal responsável pelo câncer de estômago, e que, ainda que a infecção já esteja presente, a vitamina C é capaz de inibir os compostos nitrosos produzidos pela bactéria, agindo como um potente antioxidante no estômago. Janab *et al* (2006) confirmaram em estudo posterior, que altos índices de vitamina C no plasma estava, de fato, associado a diminuição do câncer gástrico.

A vitamina E, lipossolúvel, também conhecida como tocoferol, também apresenta ação antioxidante (FERRAZ *et al*, 2010). Alguns estudos correlacionam a ação desta vitamina à estabilidade genômica e consequente redução do risco de câncer (CHEN *et al*, 2013).

Stolzenberg-Solomon *et al* (2009) observaram que a suplementação de altas doses de α-tocoferol em pacientes Finlandeses do sexo masculino e fumantes, foi associada ao menor risco de desenvolvimento de câncer pancreático. Outras vertentes da pesquisa associadas a idade, tabagismo, presença de diabetes e hipercolesterolemia também evidenciaram a diminuição de 48% no risco de desenvolvimento de câncer quando o paciente apresentava valores elevados de vitamina E no organismo.

Maiores concentrações plasmáticas de vitamina E também estão associadas ao menor risco do desenvolvimento de câncer de colo uterino, uma vez que a maior capacidade da eliminação total da infecção pelo vírus *papilomavírus humano* (HPV) na presença deste antioxidante. Segundo SAMPAIO e ALMEIDA (2009), a vitamina E apresenta ainda potencial preventivo dos estágios iniciais da carcinogênese em função de minimizar a prolifereção do HPV.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo da genômica nutricional representa uma grande evolução no contexto atual da ciência da nutrição aplicada ao câncer. O conhecimento do seu vasto potencial possibilita a compreensão da influência da dieta no equilíbrio saúde-doença em sua totalidade e integralidade, uma vez que revela importantes mecanismos de expressão e modulação de genes reguladores da gênese do tumor.

As potencialidades anti-tumorais apresentadas por alguns nutrientes como determinadas vitaminas e minerais capazes de promover a manutenção e integridade do DNA, a diminuição ocorrência de processos epigenéticos por indução da apoptose e a redução da expressão de genes ligados a carcinogênese por diferentes mecanismos de ação, tem despertado o interesse dos cientistas e pesquisadores que buscam elucidar a relação nutriente *X* gene em busca das respostas que poderão, no futuro, corresponder a formas efetivas de tratamento e prevenção do câncer através da elaboração de dietas personalizadas ao nível do DNA, que serão capazes não apenas de agir como coadjuvantes na prevenção e no tratamento de tumores mas também de outras doenças crônicas não transmissíveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALI, M. M.; VAIDYA, V. Vitamin D and cancer. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, Munbai – India ,v. 3, n. 4, p. 225-230, Dez. 2007.

ALMEIDA, V. L. *et al*. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específico e ciclo-celular não específico que interagem com o DNA: uma introdução. **Quim Nova***,* v. 20, n. 1, p.118-129, 2005.

ALMEIDA, L. C.; TOMITA, L. Y.; D'ALMEIDA, V. Preditores sócio-demográfico, de estilo de vida e gineco-obstétrico das contrações séricas ou plasmáticas de homocisteína, ácido fólico e vitamina B12 e B6 em mulheres da baixa renda

em São Paulo, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 3, p. 587-596, mar. 2008.

AMES, B. N. DNA damage from micronutrients defi ciencies is likely to be a major cause of cancer. **Mutation Research** / **Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenises**, California, v. 18, n. 1-2, p. 7-20, Abr. 2001.

BROOKS, J. D. *et al*. Plasma selenium level before diagnosis and the risk of prostate cancer development. **The Journal of Urology**, California, v. 166, n. 6, 2034–2038, Dez. 2001.

CARPENTER, K. J. A short history of nutritional science: part 4 (1945-1985). **The Journal of Nutrition**, California, v. 133, n. 11, p. 3331-3342, Nov. 2003.

CHEN, M. *et al*. Methionine synthase A2756G polymorphism may predict ulcerative colitis and methylenetetrahydrofolate reductase C677T pancolitis, in central china. **BMC Medical Genetics,** v. 9, n. 78, Ago. 2008.

CHEN, Y. C.; PRABHU, K. S.; MASTRO, A. M. Is selenium a potential treatment for cancer metastasis? **Nutrients**, v. 5, n. 4, p. 1149-1168, abr. 2013.

CHO, E. *et al*. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. **Journal of the National Cancer Institute**, Boston, v. 96, n. 13, p. 1015-1022, Maio. 2004.

CLAYCOMBE, K. J.; MEYDANI, S. N. Vitamin E and genome stability. **Mutation Research** / **Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenises**, California, v. 475, n. 1-2, p. 37-44, Abr. 2001.

CONTI, A.; MORENO, F. S.; ONG, T. P. Nutrigenômica: revolução genômica na nutrição. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 62, n. 2, p. 4-5, 2010.

CORELLA, D. *et al*. Obese subjects carrying the 11482G > a polymorphism at the perilipin locus are resistant to weight loss after dietary energy restriction. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism***,* Boston*, v*. 90, p. 5121-5126, Dez. 2005.

COSTA, E. B. O.; PACHECO, C. Epigenética: regulação da expressão gênica em níveis trancricionais e suas implicações. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 34, n. 2, p. 125-136, jul./dez. 2013.

DA COSTA, L. A.; BADAWI, A.; EL-SOHEMY, A. Nutrigenetics and modulation of oxidative stress. **Annas ofl Nutrition e Metabolism**, Toronto, v. 60, n. 3, p. 27-36, Maio. 2012.

DAHLIN, A. M. *et al*. Plasma vitamin B12 concentrations and the risk of colorectal cancer: a nested case-referent study. **International Journal of Cancer**, Estocolmo, v. 122, n. 9, p. 2057-2061, Dec. 2008.

DAVIS, C. D.; UTHUS, E. O. DNA Methylation, Cancer Susceptibility, and

Nutrient Interactions. *Experimental Biology and Medicine*, Dakota do Norte, v. 229, n. 10, p. 988-995, Nov. 2004.

DUNN, J. H.; KOO, J. Psychological stress and skin aging: a review of possible mechanisms and potential therapies. **Dermatology Online Journal**, v. 19, n. 6, jun. 2013.

EL-BAYOUMY, K. The protective role of selenium on genetic damage and on cancer. **Mutation Research** / **Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenises**, California, v. 475, n. 1-2, p. 123–139, Abr. 2001.

FELDMAN, D, *et al*. Vitamin D inhibition of the prostaglandin pathway as therapy for prostate cancer. **Nutrition Reviews***,* v. 55, p. 113-115, 2007.

FENECH, M. The role of folic acid and Vitamin B12 in genomic stability of human cells. **Mutation Research** / **Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenises**, California, v. 475, n. 1-2, p. 57-67, Abr. 2001.

FENECH, M. Biomarkers of genetic damage for cancer epidemiology. **Toxicology**, Australia, v. 181-182, p. 411-416, Dec. 2002.

FENECH, M. *et al*. Low intake of calcium, folate, nicotinic acid, vitamin E, retinol, beta-carotene and high intake of pantothenic acid, biotin and riboflavin are significantly associated with increased genome instability--results from a dietary intake and micronucleus index survey in South Australia. **Carcinogenesis**, Oxford, v. 26, n. 5, p. 991-999, Fev. 2005.

FERRAZ, C. M.; STELUTI, J.; MARCHIONI, D. M. L. As vitaminas e minerais relacionados à estabilidade genômica e à proteção ao câncer. **Revista Nutrire, São Paulo,** v. 35, n. 2, p. 181-199, Ago. 2010.

FIGUEIREDO. *et al*. Vitamins B2, B6 and B12 and risk of new colorectal adenomas in a randomized trial of aspirin use and folic acid supplementation. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, v. 17, n. 8, p. 2136-2145, ago. 2008.

FOGG-JOHNSON, N.; KAPUT, J. Nutrigenomics: An Emerging Scientific Discipline. **Food Technology**, Chocago, v. 57, n. 4, p. 60-67, 2003.

FOX, J. T.; STOVER, P. J. Chapter 1 folate-mediated one-carbon metabolism. **Vitamins & Hormones**, Nova York, v. 79, p. 1-44, 2008.

FRANKLIN, W. A. Pathology of lung cancer. **Journal of Thoracic Imaging**, v. 15, n. 1, p. 3-12, Jan. 2000.

FRISO, S.; CHOI, S. W. Gene-nutrient interactions in one-carbon metabolism. **Current Drug Metabolism**, Verona, v. 6, n. 1, p. 37-46, Fev. 2005.

GERBER, B. *et al*. Nutrition and lifestyle factors on the risk of developing breast cancer. **Breast Cancer Research Treatment,** Alemanha, v. 79, n. 2, p. 265-276, Maio. 2003.

HOLICK, M. F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. **Annals of Epidemiology***, Boston,* v. 19, n. 2, p. 73-78, Fev. 2009.

HOULSTON, R. S.; TOMLINSON, I. P. Polymorphisms and colorectal tumor risk. **Gastroenterology**, Londres, v. 121, n. 2, p. 282-301, Ago. 2001.

INCA – Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Ministério da Saúde. Estimativas 2008: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2007. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/ versaofi nal>. Acesso em: 05 jan. 2012.

INGLES, S. A. Can diet and/or sunlight modify the relationship between vitamin D receptor polymorphisms and prostate cancer risk? **Nutrition Reviews**, Los Angeles*,* v. 65, n. 8, p. 105-107, Ago. 2007.

ISHIHARA, J. *et al*. Low intake of vitamin B-6 is associed with increased risk of colorectal concer in japanese men. **The Journal of Nutrition**, v. 137, n. 7, p. 1808-1814, jul. 2007.

JAMES, S. J. *et al*. Mechanisms of DNA damage, DNA hypomethylation, and tumor progression in the folate/methyl-deficient rat model of hepatocarcinogenesis*.* **The Journal of Nutrition**, v. 133, n. 11, p. 3740-3747, Nov. 2003.

JARDIM, L. B.; ASHTON-PROLLA, P.; MALUF, A. W. O Premio nobel de Fisiologia e Medicina de 2009: O Papel dos Telômeros e da Telomerase na Manutenção dos Cromossomos. **Rev HCPA***, Porto Alegre,* v.29, n. 3, p. 271-275, 2009.

JENAB, M. *et al*. Vitamin d receptor and calcium sensing receptor polymorphisms and the risk of colorectal cancer in european populations. **Cancer Epidemiology, Biomarkers Prevention***, Lyon – França,* v. 18, p. 2485-2491, Set. 2009.

JIANG, Y. *et al*. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase G1793A, hyperhomocysteinemia, and folate deficiency correlate with ulcerative colitis in central China. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Australia, v. 25, n. 6, p. 1157-1161, Jun. 2010.

JONES, P. A. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. **Nature Reviews genetics**, v. 13, n. 7, p. 484-492, jul. 2012.

JONES, P. A.; BAYLIN, S. B. The fundamental role of epigenetic events in cancer. **Natuel Reviews Genetics**, California, v. 13, n. 6, p. 415–428, Jun. 2002.

JURUTKA, P. W. *et al*. The polymorphic N terminus in human vitamin D receptor isoforms influences transcriptional activity by modulating interaction

with transcription factor IIB. **Molecular Endocrinology***,* Arizona*,* V. 14, N. 3, P. 401-420, Mar. 2000.

KAPPELMAN, M. D. *et al*. Direct health care costs of chron´s disease and ulcerative colitis in US children and adults. **Gasteronlogy**, Carolina do Norte, v. 135, n. 3, p. 1907-1913, Dez. 2008.

KAUWELL, G. P. *et al*. Methylenetetrahydrofolate reductase mutation (677C–T) negatively influences plasma homocysteine response to marginal folate intake in elderly women. **Metabolism**, Washington*,* v. 49, n. 11, p 1440-1443, Nov. 2000.

KHURI, F. R.; LIPPMAN, S. M. Lung cancer chemoprevention. **Seminars in Surgical Oncology**, Texas, v. 18, n. 2, p. 100-105, Mar. 2000.

LAMPRECHT, S. A.; LIPKIN, M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. **Nature Reviews Cancer**, Nova York, v. 3, n. 8, p. 601-614, Ago. 2003.

LARSSON, S. C. *et al*. Vitamin B6 intake, alcohol consumption, and colorectal cancer: a longitudinal population-based cohort of women. **Gastroenterology**, Boston, v. 128, n. 7, p.128-1830, Jun. 2005.

LITTLE, J. *et al*. Colon cancer and genetic variation in folate metabolism: the clinical bottom line. **The Journal of Nutrition***,* Escócia, v. 133, p. 3758-3766, Nov. 2003.

LONG, N. M. *et al*. Effects of nutrient restriction of bovine dams during early gestation on postnatal growth, carcass and organ characteristics, and gene expression in adipose tissue and muscle. **Journal of Animal Science**, Oklahoma v. 88, n. 10, p. 3251-3261, Out. 2010.

LOUREIRO, A. P. M.; MASCIO, P. D.; MEDEIROS, M. H. G. Formação de Adutos Exocíclicos com Bases de DNA: Implicações em Mutagênese e Carcinogênese. **Quim. Nova**, São Paulo, v. 25, n. 5, p. 777-793, Nov. 2002.

MATHIASEN, I. S. *et al*. Calcium and calpain as key mediators of apoptosis-like death induced by vitamin D compounds in breast cancer cells. ***The Journal of Biological Chemistry***, California, v. 277, n. 34, p. 30738-30745, Ago. 2002.

MCCULLOUGH, M. L. *et al*. Calcium, vitamin D, dairy products, and risk of colorectal cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (United States). **Cancer Causes Contro***,* Boston, v. 14, p. 1-12, Fev. 2003.

MCFARLANE, A. J. *et al*. Dietary folate does not siginificantly affect the intestinal microbiota, inflammation or tumorigenesis in azoxymethane-dextran sodium sulphate-treated mice**. British Journal of Nutrition**, v. 109, n. 04, p. 630-638, 2013.

MEOLA, N.; GENNARIANO, V. A.; BANFI, S. Micro-RNAs and genetic

diseases**. PathoGenetics**, Napoles – Itália, v. 2, n. 1, p. 7, nov. 2019.

MILNER, J. A. *et al*. Molecular targets for nutrients involved with cancer prevention. **Nutrition and Cancer**, Wisconsin, v. 41, p 1-16, Jul. 2002.

MILNER, J. A. Nutrition and Cancer: Essential Elements for a Roadmap. *Cancer Letters*, Rockville – Maryland, v. 268, p. 189-198, Out. 2008.

MULLER, H. R.; PRADO, K. B. Epigenética: um novo Campo da Genética. **RUBS**, Curitiba, v.1, n.3, p.61-69, Set. 2008.

MURILLO, G. *et al*. Chemopreventive efficacy of 25-hydroxyvitamin D3 in colon cancer. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology***,* Canadá, v. 1003, p. 763-767, Mar. 2007.

MUTCH, D. M.; WAHLI, W.; WILLIANSON, G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. **The FASEB Journal**, California, v. 19, n. 12, p. 1602-1616, Out. 2005.

NEIBERGS, H. L. *et al*. GSEA-SNP identifier gene associated with Johne´s disease in castle. **Mann. Genome**., v. 88, n. 10, p. 3251-3261, 2010.

NEIBERGS, H. L.; JOHNSON, A. Alpharma beef cattle nutrition symposium: nutrition and the genome. **Journal of Animal Science**, Washington v. 90, p. 2308-2316, Jul. 2012.

OLIVEIRA, J. C. Epigenéticas e doenças humanas. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 33, n. 1, p. 21-34, jan./jun. 2012.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE/ ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde, **OPAS** [internet]. Brasília, 2003. Disponível em: <http://www.opas.org. br/sistema/arquivos/d_cronic.pdf>. Acesso em: 04 abr. 2012.

OTANI, T. *et al*. Folate, vitamin B6, vitamin B12, and vitamin B2 intake genetic polymorphisms of related enzymes, and risk of colorectal cancer in a hospital-based case-control study in Japan. **Nutrition and Cancer**, v. 53, n. 1, p. 42-50, 2005,

PADILHA, P. C.; PINHEIROS, 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, Jun. Rio de Janeiro. 2004.

PETERLIK, M. *et al.* Calcium, Vitamin D And Cancer. **Anticancer Research***., Viena,* v. 29, n. 9, p. 3687-3698, Set. 2009.

PUFULETE, M. *et al*. Effect of folic acid supplementation on genomic DNA methylation in patients with colorectal adenoma. **Gut**, Londres*,* v. 54, p. 648-653, Out.2005.

RAMPERSAUD, G. C. *et al*. Genomic DNA methylation decreases in response to moderate folate depletion in elderly women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v 72, n. 4, p. 998-1003, Out. 2000.

ROSS, S. A. Nutritional Genomic Approaches to Cancer Prevention Research. **Experimental Oncoogy**, v. 29, n. 4, p. 250-256, Dez. 2007.

RUEMMELE, F. M.; GARNIER-LENGLINÉ, H. Why are genetics important fron nutrition? Lessons fron epigenetics research. **Annals of Nutrtion and. Metabolism**, Paris, v. 60, n. 3, p. 38-43, Maio 2012.

RUKIN, N. J.; STRANGE, R. C. What are the frequency, distribution and functional effects of vitamin D receptor polymorphisms as related to cancer risk? **Nutrition Reviews***,* California*,* v 65, n. 2, p. 96-101, Ago. 2007.

RUSSO, J.; RUSSO, I. H. The pathway of neoplastic transformation of human breast epithelial cells. **Radiation Research**, Filadélfia v. 155, n. 1, pt. 2, p. 151-154, Jan. 2001.

SAMPAIO, L. C.; ALMEIDA, C. F. Vitaminas antioxidantes na prevenção do câncer de colo ultrino. **Revista Brisileira de Cancerologia**, v. 55, n. 3, p. 289-296, abr. 2009.

SCHUCH, J. B. *et al*. Nutrigenética: a interação entre hábitos alimentares e o perfil genético individual. **Revista Brasileira de Biociências**, Novo Hamburgo – Rio Grande do Sul, v. 8, n. 1, p. 73-84, Jan. 2010.

SERGEEV, I. N. Calcium as a mediator of 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced apoptosis. *J.* **Steroid. Biochem***. Mol. Biol*., v. 89-90, n. 1-5, p. 419-425, 2004.

SIEGEL, R.; NAISHADHAM, D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2013. **A Cancer Journal for Clinicians**, Atlanta, v. 63, n. 1, p 11-30, jan. 2013.

SHARP, L.; LITTLE, J. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and colorectal neoplasia: a HuGE review. **American Jornal of Epidemiology**, Reiono Unido – Inglaterra, v. 159, n. 5, Mar. 2004.

SHELNUTT, K. P. *et al*. Folate status response to controlled folate intake is affected by the methylenetetrahydrofolate reductase 677C–T polymorphism in young women. **The Journal of Nutrition**,Florida, v. 133, n.12, p 4107-4111, Dez. 2003.

SILVA, M. M.; SILVA, V. H. Envelhecimento: importante fator de risco para o câncer. **Arquivos Medicos do ABC**, Santo André – São Paulo v. 30, n. 1, p. 11-18, Jun. 2005.

SLATTERY, M. L. Vitamin D receptor gene (VDR) associations with cancer. **Nutrition Reviews***,*Nova Jérsei, *v. 65, p. 102-104, Ago.* 2007.

SOSA, V. *et al.* Oxidative stress and cancer: an overview. **Ageing Research Reviews**, v. 12, n. 1, p. 376-390, jan. 2013.

SOSLOW, R. A. *et al*. COX-2 is expressed in human pulmonary, colonic, and mammary tumors. **Cancer**, Nova York v. 89, n. 12, p. 2637–2645, Dec. 2000.

SPINNEKER, A. *et al*. Vitamin B6 status, deficiency and its consequences – an overview. *Nutr. Hosp*., v. 22, n. 1, p. 7-24, 2007.

STELUT, J. *et al*. Folato, B6 e B12 na adolescência: níveis séricos, prevalência na inadequação da ingestão e alimentos contribuintes. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 1, p. 43-49, 2011.

STOLZENBERG-SOLOMON, R. Z. *et al*. A prospective nested case-control study of vitaminDstatus and pancreatic cancer risk in male smokers. **Cancer Research**, Washington, v. 66, p. 10213-10219, Out. 2006.

TELESI, M.; MACHADO, F. A. A influencia do exercício físico e dos sistemas antioxidantes na formação de radicais livres no organismo humano. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, v. 3, n. 1, p. 40-49, dez. 2008.

TESSARIN, M. C. F.; SILVA, M. A. M. Nutrigenômica e câncer: uma revisão. **Cadernos UniFOA**, Volta Redonda – RJ, Edição Especial do Curso de Nutrição, p. 79-93, maio 2013.

ULRICH, C. M. *et al*. Thymidylate synthase promoter polymorphism, interaction with folate intake, and risk of colorectal adenomas. **Cancer Research**, Washington, v. 62, p. 3361-3364, Jun. 2002.

VERA-RAMIREZ, L. *et al*. Impact of diet on breast cancer risk: a review of experimental and observational studies. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, Espanha, v. 53, n. 1, p. 49-75, 2013.

VOGEL, S. *et al*. Dietary folate, methionine, riboflavin, and vitamin B6 and risk of sporadic colorectal cancer. **The Journal of Nutrition**, v. 138, n. 12, p. 2372-2378, jun. 2008.

WAHLQVIST, M. L. Antioxidant relevence to human health. **Asia Pacifc Journal of Clinical Nutrition**, v. 22, n. 2, p. 171-176, abr. 2013.

WONG, H. L. *et al*. Vitamin D receptor start codon polymorphism and colorectal cancer risk: effect modification by dietary calcium and fat in Singapore Chinese. **Carcinogenesis**, Oxford, v. 24, n. 6, p. 1091-1095, Abr. 2003.

ZEISEL, S. H. Diet-gene interactions underlyine metabolic individuality and influence brain development: implications for clinical practice derived from studies on choline metabolism. **Annals of Nutrition e Metabolism**, Carolina do Norte, v. 60, n. 3, p. 19-25, Maio. 2012

ZHANG, S. M. *et al*. Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and

risk of breast cancer. **Jornal of the National Cancer Institute**, Oxford, v. 95, n. 5, p. 373-380, Mar. 2003.

ZHANG, Z. W.; FARTHING , M. J. The roles of vitamin C in Helicobacter pylori associated gastric carcinogenesis. **Journal of Digestive Diseases**, v. 6, n.2, p. 53-58, mai. 2005.

ZIEGLER, R. G.; LIM, U. One-carbon metabolism, colorectal carcinogenesis, chemoprevention – with caution. **Jornal of the National Cancer Institute***,* Oxford, v. 99, n. 16, p. 1214-1215, Ago. 2007.

ZINTZARAS, E. Genetics variants of homocysteine/folate metabolism pathway and risk of inflammatory bowel disease: a synopsis and meta-analysis of genetic association studies. **Biomarkers**, Boston, v. 15, n. 1, p. 69-79, Fev. 2010.

Jessica Lie Sakai
Nutricionista
Rua Antenor Gomes de Oliveira, 385, Jardim Iguatemy - CEP: 13843-037
Telefone (19) 9.9188-8495
Email: jessicasakai@hotmail.com

Karina A. R. Ribeiro
Bióloga, especialista em Análises Clínicas, Mestre e Doutora em Clínica Médica – FCM – UNICAMP
Endereço: Condomínio Portal do Lago, 396 – Residencial Portal do Lago Mogi Mirim, SP
Telefone: (19) 9.8103-0171 E-mail: karina.rosa@gmail.com