

Sérgio de Oliveira Alves

Acadêmico de medicina veterinária pelo Centro Universitário Multivix,
Nova Venécia-ES

Luciano Wagner Dória Reis

Acadêmico de medicina veterinária pelo Centro Universitário Multivix,
Nova Venécia-ES

Ariel Firmino Barcelos Bragança

Acadêmico de medicina veterinária pelo Centro Universitário Multivix,
Nova Venécia-ES

RESUMO

A carga genética advinda dos pais, o qual cada indivíduo carrega desde o seu nascimento, pode ser modulada ao longo de sua vida através de diversos fatores externos como a interação entre ambiente e alimento. O objetivo do presente trabalho é investigar o impacto do nutriente na modulação do genoma, denominado nutrigenômica, e a utilização dessa dieta habitualmente em animais não humanos, assim como demonstrar os benefícios nutricionais diversos da nutrigenômica que pode auxiliar no tratamento de patologias que venham acometer animais domésticos. Assim como preveni-las.

Palavras-chave: epigenética; genes; modulação; nutrigenômica.

INTRODUÇÃO

A alimentação assim como o estilo de vida saudável, tem se tornado cada vez mais populares e não é de hoje. Assim, passa-se em busca de um estilo saudável de vida também para os animais de companhia. E mais, as indústrias já se utilizam de mecanismos da ciência e nutrição para aplicá-los também aos animais de produção, a fim de entregar melhor qualidade ao consumidor final, mas também se beneficiando de aumento na sua produção.

Se a nutrição é apenas recentemente conhecida por impactar tanto nos nossos genes, deve-se ao fato da ciência genômica ter sido descoberta no ano de 2003.

De acordo com Nhgri (2011), o Projeto Genoma Humano, só foi dado por completo neste ano, e foi possível a partir de então, sequenciar e mapear a localização dos genes humanos conhecidos. Sequenciar significa, determinar a ordem exata das unidades químicas das bases seguidas pelas letras A, T, G e C, as quais compõem a dupla fita do DNA.

O setor nutrigenômico foi uma integração de caráter internacional, onde mais de vinte laboratórios trabalharam em conjunto para atingir a

decodificação do genoma [1].

Entender e decodificar o genoma é de suma importância para tratar, gerenciar, prevenir doenças e até envelhecimento. É evidente, que não somente os humanos se beneficiaram deste sequenciamento, embora um pouco atrasada, a medicina veterinária também está em crescente referente ao tema. A primeira cadela a obter seus genes sequenciados foi uma boxer denominada Tasha. As sequências de referências provaram ser útil e levaram ao sucesso de centenas de estudos de associação genômica ampla, avançando como um sistema para estudos de suscetibilidade a doenças e mecanismos moleculares, evolução e comportamento na medicina veterinária (DOODS & DUNETZ, 2015).

Tutores compartilham com seus cães, um vínculo ainda mais próximo do que imaginávamos de estrutura e evolução entre genes comuns (CONG, et al., 2013).

O Projeto *The NHGRI Dog Genome Project* é administrado pelo Laboratório de Elaine Ostrander, no NIH, a pesquisa se concentra na genética da saúde e estrutura corporal do cão doméstico. No que tange aos cães, o *the dog genome Project* demonstrou que estão particularmente interessados na variação de raças de cães individuais, o que nos permite focar nas localizações de genes associados ao câncer canino e características morfológicas. A pesquisa não apenas nos dá uma visão sobre como interagem os genes para criação de raças de cães modernas que vemos hoje, e como podemos manter nossos amigos de quatro patas felizes e saudáveis, e ainda nos dá uma visão sobre a saúde e doenças de seus tutores (ZHENGYAN, et al., 2013).

De acordo com o estudo de Liu (2009), nas últimas duas décadas, assistiu-se a uma explosão de projetos de sequenciação do genoma. Assim, todas as espécies que de alguma forma são de interesse para os seres humanos, entre as espécies exploradas, encontram-se as de bovinos, aves, suínos, ovinos, cães entre outras.

Pesquisadores de outras instituições internacionais descobriram que humanos e cães domésticos, entre outras espécies, compartilham uma extensa evolução genômica paralela, particularmente em genes associados a digestão e metabolismo, processos neurológicos e doenças como o câncer. De acordo com os pesquisadores, esses genes provavelmente evoluíram em paralelo devido ao ambiente de vida próximo e compartilhado por humanos e cães e outras espécies ao longo de milhares de anos, incluindo a alimentação (LIU, et al., 2013).

Dentre os problemas de saúde atuais observados em cães e gatos e também em humanos, podemos citar: desordens gastrointestinais, obesidade, patologias endócrinas, cardíacas, dermatopatias, problemas respiratórios, artrites e artroses, doenças autoimunes, inclusive neoplasias. Essas doenças apesar de parecerem completamente diferentes, possuem como fator comum em sua origem a inflamação. Neste artigo trataremos como a inflamação crônica origina os mais variados tipos de doenças e no seu nível mais profundo: a célula (DOODS & DUNETZ, 2015)

Todas essas patologias e inflamações originam-se a partir do estilo de vida de tutores e no caso em tela, cães, através de dietas erroneamente formuladas, processadas, combinado ao estresse diário e sedentarismo.

Contudo, após a decodificação dos genomas, existem informações científicas para ajudar seu cão a viver uma vida longa, repleta de saúde e livre de doenças crônicas. Ingredientes nutricionais falam com nossos corpos e animais em um nível celular, chamamos isso de Nutrigenômica (DOODS & DUNETZ, 2015).

O objetivo do presente trabalho é investigar o impacto do nutriente na modulação do genoma, denominado nutrigenômica, e sua utilização em dieta habitual de animais não humanos; assim como discorrer sobre os benefícios nutricionais da dieta diversa, nutrigenômica, que pode auxiliar a fim de evitar e tratar algumas patologias que venham acometer animais domésticos.

Objetivo Geral

O objetivo geral do presente artigo é investigar a utilização da Nutrigenômica em animais não humanos em sua dieta habitual.

Objetivos específicos

Demonstrar os benefícios da dieta Nutrigenômica, e como esse processo nutricional diverso pode auxiliar no tratamento de algumas patologias que acometem os animais não humanos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo utilizou um procedimento de coleta de dados de pesquisa bibliográfica, entendido como revisão de literatura das principais teorias que norteiam o trabalho científico. Esta revisão é um chamado levantamento bibliográfico ou revisão bibliográfica, e pode ser realizada em livros, periódicos, artigos de jornais, sites da Internet e outras fontes. Como explica Boccato (2006, p. 266), a pesquisa bibliográfica,

(...) Visa a resolução de problemas (hipóteses) através de referenciais teóricos publicados, análise e discussão de diversas contribuições científicas. Esse tipo de pesquisa subsidiará o conhecimento sobre o que está sendo estudado, como e sob que foco e/ou perspectiva os temas apresentados na literatura científica são abordados. Portanto, é importante que os pesquisadores planejem sistematicamente o processo de pesquisa, desde a definição do tema, até a construção lógica da nutrigenômica, até a determinação da forma de transmissão. (Boccato, 2006, p. 266).

As referências utilizadas no texto serão provenientes das plataformas

de pesquisa mais conhecidas, portanto, os artigos são pesquisados principalmente na base de dados SciELO e no portal de periódicos da CAPES publicados nos anos entre 2004 e 2022, abrangendo o tema deste estudo. A pesquisa se caracterizou como um estudo descritivo, do tipo revisão integrativa de literatura, em idioma português ou inglês, artigos com publicação dentro de 10 anos e abrangendo os Descritores: “Epigenética”, “Gene”, “Modulação” e “Nutrigenômica.”

DESENVOLVIMENTO

GENES E DNA

Antes de adentrar na nutrigenômica propriamente dita, importante se faz repassar os conceitos de gene e DNA, já que serão amplamente abordados.

Tanto humanos quanto animais possuem genomas. Nos Genomas encontram-se todos os genes do nosso corpo. E cada genoma possui dois pares de genes, um herdado da mãe e outro do pai. Os genes por sua vez são feitos de fitas de DNA, que por sua vez carregam o código genético, responsável pela construção de todas as proteínas do corpo. Esse processo de construção das proteínas é chamado expressão gênica, e ele é quem vai determinar tamanho, tipagem crescimento e função celular. Durante a expressão gênica alguns genes podem ser “ligados” ou “desligados” (DOODS & DUNETZ, 2015).

Genomas { gene 1 Dna → código genético = proteínas
 { gene 2

De acordo com Doods & Dunetz (2015), a maior parte dos genes são iguais ou similares nas pessoas e animais, porém, um pequeno percentual, menos de 1% do total, corresponde aos genes diferentes. Esse código genético determina características específicas como por exemplo a raça do cão, cor dos nossos olhos, entre outras.

O DNA não muda, este código genético chamado de subjacente, permanece o mesmo ao longo das nossas vidas, independentemente de nutrição, meio ambiente etc. Essas pequenas diferenças que determinam nossas características genéticas únicas, são chamadas genótipo.

Temos ainda, uma segunda camada de compostos químicos envolvendo o DNA, chamada epigenoma (WATSON et al., 2015).

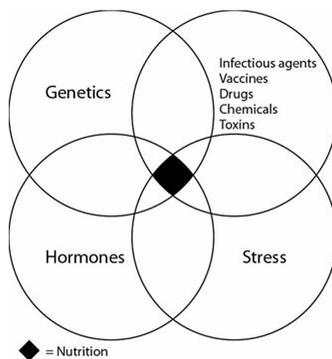
EPIGENOMA

O epigenoma atua como manual de instruções para nossos genes (NHGRI,2012a). As modificações e instruções dadas pelo epigenoma ao genoma não interferem na sequência do DNA, mas determinam se os genes

são ligados ou desligados (DOODS & DUNETZ, 2015).

Ainda, diferentemente do DNA que é herdado dos pais, como já visto no tópico anterior, as tags químicas advindas do epigenoma, são de fontes do meio ambiente das mais variadas fontes, sejam elas boas ou más. Tais fontes podem ser naturais, como alimentos ou fontes artificiais, como medicamentos ou pesticidas. O epigenoma marca o genoma com suas tags químicas, modificando a expressão gênica, instruindo os genes a ligar ou desligar, ou seja, produzir proteínas ou não, e quais tipos de proteínas devem ser ativadas e produzidas (DOODS & DUNETZ, 2015).

O epigenoma serve de ponte ligando o ambiente aos genomas, sendo assim, quanto mais saudável for o ambiente, mais informações boas serão enviadas, ocorrendo também o contrário, informações de doenças também podem ser enviadas ocorrendo modificações, as quais chamamos de expressões gênicas indesejáveis (DOODS & DUNETZ, 2015).



Role of nutrition in etiology of autoimmune diseases (adapted from: Talal, N. (1998) Transpl Proc 20(4), June)

Fonte: DOODS & DUNETZ, 2015.

O gráfico acima apresenta a relação entre a genética e fatores ambientais, demonstrando que estes influenciam o epigenoma determinando se esses se expressarão para saúde ou doença. O objetivo do autor é demonstrar que todos os fatores convergem no centro formando um diamante, e este representa a nutrição.

COMO O EPIGENOMA FAZ MODIFICAÇÕES NO DNA

Conforme explica Doods & Dunetz (2015), para ativar e desativar os genes, o epigenoma utiliza-se de duas principais ferramentas de sinalização: a metilação e a modificação histona. O DNA é formado por quatro bases: citosina, guanina, adenina e timina. A metilação ocorre, quando um marcador químico do grupo metil (que contém 3 átomos de hidrogênio e um de carbono), é adicionado a uma destas bases.

Quando não há o correto funcionamento da metilação, esta começa

a trabalhar de forma a acarretar expressão gênica fora de equilíbrio, contribuindo para o surgimento de diversas doenças, incluindo o câncer. Por exemplo, genomas de células cancerosas são muitas vezes hipometilado (submetilado) em comparação as células normais, enquanto os genes que suprimem tumores são frequentemente silenciados em células cancerosas devido à hipermetilação (sobremetilação) (PHILLIPS, 2008).

Para entender a modificação histona, primeiro é preciso entender que histonas são proteínas encontradas nos núcleos celulares.

De acordo com Nhgri (2012a), elas atuam como “carreteis” em moléculas de DNA muito longas, condensando esse DNA em pacotes para que estes caibam no núcleo.

Quando esses marcadores epigenéticos se ligam a uma das caudas da histona, eles afetam como a cauda do DNA será envolvida: firme ou frouxa. Quando o invólucro é feito de maneira firme, pode ocorrer a ocultação de genes, ocasionando o seu desligamento, enquanto envoltos de maneiras frouxas, podem ocasionar o aparecimento destes genes, ocorrendo seu ligamento. Assim como no genoma, os marcadores epigenéticos que compõem o epigenoma, podem ser herdados. Pais que não possuem um estilo de vida saudável (dietas pobres em nutrientes, sedentarismo, e outros aqui já mencionados), podem passar essa epigenética adiante, predispondo seus filhos a más expressões gênicas (DOODS & DUNETZ, 2015).

INFLAMAÇÃO

Enquanto a inflamação aguda auxilia o organismo, servindo de regeneração tissular, combatendo patógenos possíveis causadores de infecção, após finalizado seu trabalho, ou seja, finalizado o ciclo inflamatório, esta desaparecerá. Já a inflamação crônica predispõe a muitas patologias pois ela permanece por longos períodos no organismo como se os fatores os quais levaram a inflamação ainda estivessem presentes no organismo, o que conseqüentemente, não os leva a completar o ciclo inflamatório. Tais estados inflamatórios podem aumentar e diminuir ao longo da vida (CRUVINEL et al., 2010).

As patologias associadas aos estímulos nocivos vistos nos tópicos anteriores, podem levar anos para se desenvolver. Hoje por mais que nós e nossos animais estejamos saudáveis, os fatores inflamatórios crônicos podem estar se desenvolvendo sem que percebamos, e um belo dia a ou as patologias se manifestam e não sabemos sequer quando e onde se desenvolveu.

A maioria de nós pensamos na inflamação como algo que podemos ver do lado de fora de nossos corpos, como inchaço, hematomas ou vermelhidão, porém a inflamação interna, ou chamada a nível celular é uma parte natural do mecanismo de defesa do corpo (PERRICONE, 2010).

Há relatos inclusive de mudanças de temperamento animal, devido à inflamação além de doenças como obesidade, alergias, artrites (sim artrite é uma patologia associada à inflamação crônica), doenças autoimunes, câncer,

diabetes, distúrbios de sono, ansiedade, TDHA, perda cognitiva, entre outras. E todas essas patologias são resultado de inflamação a longo prazo desencadeadas por uma combinação de fatores que são fortemente influenciados por agressões ambientais ao epigenoma. Quando estes fatores se tornam demais para o corpo lidar, ele finalmente atinge um ponto de inflexão, e um estado de doença aparece (DODDS, 2014; DODDS, 2014a).

ALIMENTOS FUNCIONAIS E NUTRACÊUTICOS

Depois de tudo que foi abordado, como saber quais alimentos são promotores de genes os quais resultarão em sinais saudáveis as células?

Na medicina veterinária ainda são poucos os exames genéticos disponíveis e acessíveis, principalmente no ramo de pequenos animais, mas isso não significa que os exames convencionais disponíveis não possam ajudar, pelo contrário. Exames clínicos associados a uma dieta específica já estão revolucionando a saúde e a medicina (ORDOVAS; CORELLA, 2004).

Pesquisadores veem investigando cada vez mais ingredientes nutricionais específicos que alteram as expressões gênicas de uma maneira que possam ajudar a prevenir, gerenciar e até mesmo reverter uma variedade de doenças crônicas (DANIEL, 2002; ELLIOT & ONG, 2002; ALEMÃO et al., 2002; SWANSON SHOOK & FAHEY, 2003).

É preciso lembrar que, para a promoção de genes saudáveis não basta introduzir os alimentos funcionais, mas também eliminar ou pelo menos reduzir os alimentos que não promovem uma boa expressão gênica. É preciso ainda levar em conta que tais alimentos mesmo sendo funcionais, podem afetar o genoma de forma diversa se combinados à pesticidas, antibióticos, hormônios, entre outros, sabotando o efeito funcional destes (DODDS & LAVEDURE, 2015).

O ponto importante a ser observado, é que o paciente deve ser analisado de forma individual, pois, um alimento funcional extremamente benéfico para o paciente x, pode causar inflamação no paciente y, a depender dos seus genes, causando uma reação alérgica, por exemplo. Esses ingredientes benéficos, são os chamados alimentos funcionais. Observe que se chamam ALIMENTOS, e não SUPLEMENTOS.

Mas afinal, todos os alimentos não são funcionais? Os alimentos funcionais possuem substâncias bioativas, micronutrientes, além das propriedades nutricionais dos alimentos, ocasionando efeitos benéficos ao organismo. As substâncias bioativas possuem ações metabólicas ou fisiológicas específicas. Quando estas substâncias são retiradas do alimento, plantas, crustáceos, algas e colocadas de forma concentrada em comprimidos, pó, cápsulas, com o intuito de ofertar uma maior quantidade desta substância bioativa, são chamados pharma-food ou nutracêuticos. Os nutracêuticos são altamente purificados, podemos dar como exemplo o açafraão. O nutracêutico presente nele é a curcumina. Os nutracêuticos vão

agir no organismo realizando a modulação da inflamação crônica, redução do estresse oxidativo, através de ações nutrigenômicas, interferindo nos fatores de transcrição de genes como também nas ações epigenéticas alterando a expressão dos genes (DOODS & DUNETZ, 2015).

NUTRIGENÔMICA

Nutrigenômica é hoje parte da chamada medicina integrativa, que tem como base, olhar o animal de maneira individualizada e completa. Dentro da medicina integrativa temos a nutrigenética, nutrigenômica, epigenética. Nesta revisão bibliográfica, será abordada a nutrigenômica de maneira geral, pois esta ciência se divide em transcriptômica, metabolômica e proteômica (DODDS & LAVEDURE, 2015).

O presente trabalho não tem por finalidade destrinchar cada uma destas subdivisões, e sim abordar a nutrigenômica como um todo. No entanto, o conceito de cada um será brevemente descrito a fim de facilitar a compreensão de nutrigenômica.

A nutrigenômica propriamente dita, estuda o impacto dos nutrientes na expressão do genoma e o impacto do polimorfismo do DNA sobre as necessidades nutricionais. Já a transcriptômica, analisa os fatores de transcrição frente aos compostos bioativos (nrf2, NF-KB, ampk, mtor, hf-1, sirt, entre outros). A proteômica, analisa os conjuntos das proteínas e suas alterações na presença ou ausência de compostos bioativos e por fim, a metabolômica, analisa como se dá o controle de determinado nutriente na sua rota bioquímica. Estas ciências em conjunto formam como já mencionado, a nutrigenômica. Pacientes os quais não se conseguem mais resultados utilizando-se da medicina tradicional terão excelentes resultados através da nutrigenômica já que atuaremos em genes. A nutrigenômica também descreve o uso de ferramentas genômicas funcionais para estudar um sistema biológico, e entender como as moléculas nutricionais afetam as vias metabólicas e o controle homeostático. Este ramo da ciência revelará a forma ideal de dieta dentro de uma série de mudanças nutricionais, enquanto a nutrigenética produzirá informações criticamente importantes que ajudarão os médicos a identificar a dieta ideal para um determinado indivíduo, ou seja, nutrição personalizada (DODDS & LAVEDURE, 2015).

Para longevidade, qualidade de vida, utiliza-se a nutrigenômica tratando o terreno biológico. O Terreno biológico inadequado reflete diretamente na saúde do paciente, e para isso a nutrigenômica utiliza-se de estratégias para tratamento do processo de inflamação, ou seja, aquela inflamação crônica relatada nos capítulos anteriores, nos quais desencadeiam uma série de patologias.

A resposta imune inata representa um sistema de menor especificidade de defesa imunológica. As principais células envolvidas nesse processo são os neutrófilos, fagócitos mononucleares, eosinófilos, mastócitos, células natural killer e células dendríticas. A imunidade inata pode ser ativada de forma exógena, por agentes patogênicos através dos padrões moleculares

associados ao patógeno (PAMPs); e por duas formas endógenas, sendo uma delas através de um desequilíbrio provocado por um agente estressor onde as bactérias da microbiota intestinal são reconhecidas como estranhas através dos padrões moleculares associados à microbiota comensal (MAMPs), e através de moléculas endógenas produzidas ou liberadas de células danificadas, sendo denominados padrões moleculares associados ao dano (DAMPs). Os DAMPs são moléculas endógenas que, em condições de lesão celular, são liberadas no meio extracelular por células necróticas e matriz extracelular, e desencadeiam resposta inflamatória através da ativação do sistema imune (FLESHNER, 2013; PATIDAR et al., 2018; SRIKRISHNA; FREEZE, 2009).

Toda doença crônico-degenerativa tem seu início através de uma inflamação crônica, que tem por sua base o desequilíbrio de dois fatores: A ativação do fator nuclear kappa B (NF-KB) tem sido associada à síntese de citocinas inflamatórias e, mais recentemente, neste caso, em contraste com o NF-KB, a ligação do fator nuclear ao fator nuclear eritróide-2, relacionado ao fator 2- Kelch- like ECH proteína 1 (Nrf2-Keap1), surgiu como um importante mecanismo de defesa contra o estresse oxidativo e a inflamação, favorecendo a síntese de enzimas antioxidantes. Com o aumento do NF-KB, e o conseqüente estresse oxidativo, seja ele moderado ou grave, há a redução do nrf2, ocasionando disfunção mitocondrial e aumento de células senescentes ou morte celular com encurtamento telomeral. Vale lembrar o papel importantíssimo o qual as mitocôndrias desempenham: Através delas ocorre a efetiva produção do ATP, do qual dependem o correto funcionamento celular. A disfunção mitocondrial, ampliando a inflamação, e assim criando um ciclo vicioso (PEDRUZZI et al., 2012; RUIZ et al., 2013).

DAMPs são moléculas intracelulares que são lançadas para o meio extracelular após lesão celular asséptica causada por diversos mecanismos, sendo reconhecidas por PRRs, como o TLRs, RAGEs, IL1R1, NLRs com destaque para NOD e o AIM2. Essa ligação ativa o sistema imune inato, iniciando uma resposta inflamatória aguda, orquestrada por citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-1 (IL1). Este tipo de resposta é chamado de inflamação estéril por iniciar-se após trauma, isquemia, 20 ou outro dano sem ação patogênica. No entanto, se esta reação ocorrer de forma exacerbada, ela pode se desenvolver e estar associada a múltiplas complicações (FLESHNER, 2013; IWATA; OTA; DUMAN, 2013; KURAMOCHI et al., 2016; NAKAHIRA; HISATA; CHOI, 2015; RANI et al., 2017; SHAO et al., 2017; TURNER, 2016).

Sendo assim, os receptores de membrana sejam eles pamps (padrões moleculares associados a patógenos) ou damp (padrões moleculares associados a danos), são gatilhos ativadores que vão ocasionar o aumento do nf-kb. Nos receptores pamps, os patógenos são os principais ativadores, sejam bactérias, vírus ou outros microorganismos. Já os padrões moleculares associados a dano como os damp, são ativados através de células no organismo que sofreram algum tipo de dano, como morte celular, ou lesão mitocondrial. Essa célula libera substâncias ativadoras de receptor

damp que conseqüentemente libera fatores de transcrição como o nf-kb, ambos estimulando o processo inflamatório.

A Nutrigenômica tem o papel de “cuidar da célula”, afastar os gatilhos inflamatórios e findar o processo inflamatório do paciente. Dentre os gatilhos inflamatórios já citados no tpico anterior, podemos citar ainda: Anemias, infecções, excesso de glicose plasmático, doenç periodontal, disbiose, obesidade e outras.

Não adianta apenas fazer uso de nutracêuticos se não afastar os gatilhos ativadores de receptores damp e pamps, por isso a nutrigenômica  ampla e a análise do paciente precisa ser de maneira holística. Além disso, patologias muitas vezes estão conectadas, por exemplo: A periodontite, quase nunca levada a sério pelos tutores; A periodontite é causadora de patógenos migratórios, e conseqüente ativadores de pamps. Outro exemplo: No caso da disbiose intestinal, que foi comprovada por estudos, sua correlação com problemas dermatológicos, cognitivos, hepáticos e renais.

Diante do desequilíbrio celular abordado, a célula em “sofrimento” poderá seguir 3 caminhos metabólicos diferentes: Morte celular e encurtamento telomeral (acelerando o envelhecimento), células senescentes (contaminam outras células) ou câncer. Além do afastamento dos gatilhos,  necessário ainda, promover a saúde celular e para tanto, não podem faltar nutrientes essenciais ao organismo. No caso dos cães são 43 e dos felinos 44 nutrientes essenciais. A entra em cena os nutracêuticos já abordados em tpico anterior. Os nutraceuticos modulam a inflamação crônica, reduzem o estresse oxidativo, possuem ações nutrigenômicas, ou seja, interferindo em diversos fatores de transcrições de genes, além disso possuem ações epigenéticas, alterando a expressão dos genes (DODDS; LAVEDURE, 2015).

RESULTADOS DE PESQUISAS COM ANIMAIS

Diversos estudos feitos por SGOLON et al (2016), comprovam a eficácia dos nutracêuticos e relatam a sua fácil implementação na dieta animal. Estudo datado de 2016: *Nutrigenomic activity of plant derived compounds in health and disease*, onde a proposta foi a introdução de nutracêuticos como curcumina, equincea, mirtilo e silimarina, na dieta, de maneira controlada em 24 cães, durante 60 dias. No início e ao fim do estudo, os animais foram pesados e coletadas amostras de sangue, e os seguintes resultados puderam ser observados: Mirtilo controlou significativamente o TNF, CXCL8, NFKB1 e PTGS2 e diminuiu a ceruloplasmina plasmática. A atividade da equincea, foi evidenciada pela diminuição significativa da expressão de TNF e NFKB1 e dos níveis de ceruloplasmina, e aumento do zinco plasmático. A administração de CL causou uma diminuição significativa da CuCp e aumento do Zn e uma regulação descendente do TNF, CXCL8, NFKB1 e PTGS2, corroborando a ação anti-inflamatória dos curcuminoides.

Já com a cúrcuma, ocorreu uma diminuição significativa da ceruloplasmina, aumento do Zinco e uma regulação descendente do TNF, CXCL8, NFKB1 e PTGS2, corroborando a ação anti-inflamatória dos

curcuminóides. Após 60 dias de tratamento com Silimarina, a atividade plasmática de ALT/GPT foi reduzida e a paraoxonase foi aumentada, apoiando a atividade antioxidante da silimarina, também confirmada pela regulação significativa da SOD2, concluindo assim, que a administração de nutracêuticos nos animais modula a resposta imune afim de melhorar a condição de saúde destes (SGORLON; STEFANON; SANDRI; COLITTI, 2016).

Outro estudo aborda os efeitos da luteolina em cães com osteosarcoma, foi estudado os efeitos da luteolina nas linhagens celulares de osteosarcomas D17 e DSN. Os resultados demonstraram que a luteolina inibiu a proliferação celular do osteossarcoma canino e induziu a apoptose, alterando a proporção do ciclo celular, produzindo espécies reativas de oxigênio, aumentando a perda do potencial de membrana mitocondrial e reduzindo a concentração citosólica de Ca^{2+} . Além disso, a luteolina ativou a ERK1/2 e a sinalização inativada de fosfoinositida 3-quinase/AKT em células do osteossarcoma canino. Além disso, a luteolina mostrou efeitos sinérgicos com a cisplatina para reduzir a proliferação celular. Em resumo, a luteolina induziu a morte celular iniciando a disfunção mitocondrial e regulando a transdução do sinal intracelular em células do osteossarcoma canino (SOOMIN; SUNWOO; WHASUN; GWONHWA, 2018).

Em recentes estudos por pesquisadores, onde em 2019, a Curcumina quimicamente modificada 2.24, sendo uma nova terapia sistêmica para periodontite natural em cães, versa sobre a eficácia de uma nova curcumina quimicamente modificada chamada CMC2.24.

Em cães com periodontite natural, foram observadas melhorias estatisticamente significativas em todos os parâmetros clínicos mensurados no estudo. Resultados indicaram que a CMC 2.24, reduz significativamente a fase ativa destrutiva do tecido do processo inflamatório durante a periodontite natural. A potencial eficácia clínica da CMC2.24 foi demonstrada por melhorias em: (a) medidas clínicas periodontais, (b) citocinas pró-inflamatórias e as metaloproteinases de matriz colagenolíticas; e (c) os fatores de transcrição envolvidos na cascata de sinal inflamatório, como TLR-2 e p38 MAPK. Deve-se salientar, que o CMC2.24 foi considerado seguro e eficaz. Não houve evidência de toxicidade nem de acontecimentos adversos nos cães tratados com CMC2.24 (ou noutros animais, ou em cultura celular). Esses resultados, juntamente com estudos anteriores, apoiam o potencial da CMC2.24 como um novo adjuvante para o manejo ideal da doença periodontal (DENG; GOLUB; LEE; LIN; BHATT; HONG; JOHNSON; SCADUTO; ZIMMERMAN; GU, 2019). Como observado, a nutrigenômica atua de maneira holística, podendo ser utilizada nos mais diversos segmentos médicos seja ortopedia, clínica, oncologia, e as demais áreas. Muitos outros estudos foram realizados os quais não foram descritos na presente revisão por serem muitos, porém vale ressaltar que em todos foram demonstrados excelentes resultados e nas mais diversas áreas médicas.

CONCLUSÕES

Diversos são os estudos realizados em cães e gatos, assim como outras espécies, comprovando seus impactos nutricionais da nutrigenômica nos tratamentos das mais diversas patologias.

Segundo Elliott, et al. (2000), em estudos com gatos portadores de insuficiência renal crônica (DRC), acompanhados por médicos veterinários e alimentados com dieta nutrigenômica. Os gatos com DRC, urolitíase, hipertireoidismo, hiperparatireoidismo renal secundário obtiveram remissão obtiveram controle de hiperfosfatemia, e redução da inflamação além do aumento da taxa de sobrevivência nestes gatos com excelentes resultados através do manejo nutricional na clínica veterinária. A nutrigenômica vai muito além de cães e gatos; estudos em equinos tiveram por objetivo, identificar nutrientes responsáveis por afetar a expressão gênica relacionada a desempenho nos esportes, reprodução além da saúde. O conhecimento de tais nutrientes abre o caminho para a comercialização de novas gerações de nutracêuticos projetados para otimizar diferentes funções e maximizar a expressão do potencial genético em toda a carreira desportiva do cavalo (SCHIBLER, 2013).

Ademais, estudos em animais de produção, após a utilização da nutrigenômica, comprovaram o aumento no crescimento e principalmente da qualidade da carne bovina, demonstrando que a expressão dos genes, é um fator metabólico que afeta o marmoreio e o perfil dos ácidos graxos na carne e, os nutrientes da dieta têm efeito direto na forma como estes genes são expressos, excelente resultado e lucratividade aos produtores e qualidade aos consumidores finais (HAQ et al., 2022).

A nutrigenômica permitiu a aquisição de conhecimento em uma escala e velocidade que revolucionam as abordagens médico científicas clássicas. Este conhecimento e avanços tecnológicos, oferecem múltiplas perspectivas tanto para o melhoramento genético dos animais como para a gestão populacional, zootécnica ou medicina veterinária. É uma área em crescente, na qual ainda exige muito estudo e descoberta.

Deve-se ter em mente que apenas uma pequena parte da variabilidade de características complexas é devida à engenharia genética. Importante salientar, que a nutrigenômica, não substitui a medição de desempenho, medicações alopáticas ou as competências zootécnicas do criador, do médico veterinário, devendo para isso ser realizado exame específico e utilizar-se de planejamento dietético e implementação de nutracêuticos acompanhado pelo médico veterinário capacitado cientificamente para tal, trabalhando em conjunto com tutor (SCHIBLER, 2012).

Em relação ao setor de produção de animais, a produção saudável e de qualidade afetará diretamente na modulação humana também. Além de altos lucros e tempo de produção reduzidos.

Pelo fato importante de os animais estarem diretamente conectados ao homem, devem estar sempre saudáveis. Também auxiliam na prevenção

de doenças através de estudos prévios. Por fim, além de fatores como qualidade de vida e longevidade, se faz mister a aplicação de tratamentos e cuidados alternativos e inovadores como a nutrigenômica, para esses animais uma vez que são considerados atualmente por muitos tutores membros da família.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOCCATO, V. R. C. Metodologia da Pesquisa Bibliográfica na Área Odontológica e o Artigo Científico como Forma de Comunicação. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**. São Paulo, v. 18, n. 3, p. 266, 2006.

CRUVINEL, W.M.; JÚNIOR, D.M.; ARAÚJO, J.A.P. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia** [online]. 2010, v. 50, n. 4, pp. 434-447.2010. Epub. ISSN: 1809-4570. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbr/a/QdW9KFBP3XsLvCYRJ8Q7SRb/#>>. Acesso em 20 de nov. 2022.

DAVIES, M. Veterinary clinical nutrition: success stories: an overview. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 75, n. 3, p. 392-397, 2016. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/veterinary-clinical-nutrition-success-stories-an-overview/9149AE74B5596E3A3659126DB82C22> .>. Acesso em: 28 de nov. 2022.

DENG, J.; GOLUB, L.M.; LEE, H.M.; LIN, M.C.; BHATT, H.D.; HONG, H.L.; JOHNSON, F.; SCADUTO, J.; ZIMMERMAN, T.; GU, Y. Chemically-Modified Curcumin 2.24: A Novel Systemic Therapy for Natural Periodontitis in Dogs. **J Exp Pharmacol**. v.10, pp.47-60, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7020920/>> Acesso em: 1 dez 2022.

DODDS, W.J.; LAVEDURE, D. Canine Nutrigenômics: The New Science of Feeding Your Dog for Optimum Health. Ed. **Dogwise Ebooks** 1ª ed. pp.11-277, 2015. Disponível em: <<https://www.amazon.com.br/Canine-Nutrigenomics-Science-Feeding-Optimum-ebook/dp/B0127W6W3M>>. Acesso em: 18 de set. 2022.

ELLIOT, J.; RAWLINGS, J.M.; MARKWEEL, P.J & BARBER, P.J. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. **Journal of Small Animal Practice**. v.41, pp. 242-235, 2000. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10879400/>> . Acesso em: 28 de nov. 2022.

FLEISHNER, M. **Stress-evoked sterile inflammation, danger associated molecular patterns (DAMPs), microbial associated molecular patterns (MAMPs) and the inflammasome.** *Brain. Behav. Immun.* (On Line). v.27, pp.1–7, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22964544>>. Acesso em 23 de out. 2022.

GIONBELLE, M.P.; RODRIGUES, L.M.; TEIXEIRA, P.D. Review: Nutrigenomics of marbling and fatty acid profile in ruminant meat. *Animal*. v.12, pp.282-294, 2018.

HAQ, Z. U.; SALLEM, A.; KHAN, A. A.; DAR, M. A.; GANAIE, A. M.; BEIGH, Y. A.; HAMADANI, H.; AHMAD, S. M. Nutrigenomics in livestock sector and its human-animal interface: a review. *Vet Anim Sci*. v.17, p.xxx, 2022. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35856004/>>. Acesso em: 24 de nov. 2022.

IWATA, M.; OTA, K.T.; DUMAN, R.S. The inflammasome: Pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain. Behav. Immun.* (On Line). v.31, pp.105-114, 2013. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23261775>>. Acesso em: 17 de nov. 2022.

JAGANNATHAN, V.; HITTE, C.; KIDD, J.M.; MASTERSON, P.; MURPHY, T.D.; EMERY, S.; DAVIS, B.; BUCKLEY, R.M.; LIU, Y.H.; ZHANG, X.Q.; LEEB, T.; ZHANG, KAPUT, J.; RODRIGUEZ, R.L. **Nutritional Genomics: the next frontier in the postgenomic era.** v.16, 2016.

KURAMOCHI, M.; IZAWA, T.; PERVIN, M.; BONDOC, A.; KUWAMURA, M.; YAMATE, J. The kinetics of damage-associated molecular patterns (DAMPs) and toll-like receptors during thioacetamide-induced acute liver injury in rats. *Exp. Toxicol. Pathol.* (On Line). v.68, pp.471-477, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27522298>>. Acesso em: 11 de out. 2022.

PEDRUZZI, L.M.; STOCKLER-PINTO, M.B.; LEITE, M.J.; MAFRA, D. **Nrf2-keap1 system versus NF-kappaB: the good and the evil in chronic kidney disease?** *Biochimich.* V.94, pp.6-2461,2012.

LE CONG, F.; RAN, A.; COX,D.; LIN,S.; BARRETTO, R.; HABIB, N.; HSU, P.D.; WU, X.N.G.; WENYANG, J.; MARRAFFINI, L.A. ; ZHANG, F. “Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems”. *Science.* (On line). v.339, p.xx, 2013. Disponível em: <<https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.1231143>>. Acesso em: 18 de set. 2022.

LIU, G.E. Applications and case studies of the nextgeneration sequencing technologies in food, nutrition and agriculture. **Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture**, v.1, n.1, p.75–79, 2009.

LEFEBVRE, S. **Nutrition Vétérinaire du Chien et du Chat: Surpoids, obésité et arthrose.** Disponível em: <<https://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://core.ac.uk/download/pdf/287488962.pdf>>. Acesso em: 24 de nov. 2022.

MARCUM, J.A. Nutrigenetics/Nutrigenomics, Personalized Nutrition, and Precision Healthcare. **Curr Nutr.** v. 9, pp.338–345, 2020.

MULLIE, P. **Functionele voedingsmiddelen.** Ed. ACCO, 1ed. (s/n). p. Holanda. 2003. ISBN:9789033451959.

ORDOVAS, J M.; CORELLA, D. Nutritional genomics. Annu. **Rev. Genomics Hum. Genet**, v. 5, pp. 71-118, 2004.

NAKAHIRA, K.; HISATA, S.; CHOI, A.M.K. The Roles of Mitochondrial Damage-Associated Molecular Patterns in Diseases. **Antioxid. Redox Signal.** (On Line). v.23, pp.1329-1350, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26067258>>. Acesso em: 22 de out. 2022.

RANI, M.; NICHOLSON, S.E.; ZHANG, Q.; SCHWACHA, M.G. **Damage-associated molecular patterns (DAMPs) released after burn are associated with inflammation and monocyte activation.** Burns (On Line). v.43, pp.297-303, 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28341255>>. Acesso em: 22 de out. 2022.

RUIZ, S.; PERGOLA, P.E.; ZAGER, R.A.; VAZIRI, N.D. Targeting the transcription factor Nrf2 to ameliorate oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int.* **Repositório UFF.** (On Line). v.83, pp.41-1029, 2013. Disponível em: <<https://app.uff.br/riuff/bitstream/handle/1/4615/Tese%20NAJLA%20ELIAS.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 10 de set. 2022.

SCHIBLER, L. **La génomique: un outil performant pour une gestion intégrée de l'élevage, de l'entraînement et de la santé des chevaux.** In: Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France. tome 165 n°3, 2012. pp. 197-204. Disponível em: <https://www.persee.fr/doc/bavf_0001-4192_2012_num_165_3_9629>. Acesso em: 28 de nov. 2022.

SGORLON, S.; STEFANON, B.; SANDRI, M.; COLITTI, M. Nutrigenomic activity of plant derived compounds in health and disease: Results of a dietary

intervention study in dog. **Research in Veterinary Science**, v.109, pp.142-148, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2016.10.005>>. Acesso em: 01 de dez. 2022.

SHAO, Y.; NAYAKKARA, G.; CHENG, J. et al. **Lysophospholipids and Their Receptors Serve as Conditional DAMPs and DAMP receptors in Tissue Oxidative and Inflammatory Injury Total number of figures and tables: 3 greyscales and 2 color illustrations. Antioxid Redox Signal.** (On Line). 2017. Disponível em:<<https://doi.org/10.1089/ars.2017.7069>>. Acesso em: 22 de nov. 2022.

SRIKRISHNA, G.; FREEZE, H.H. **Endogenous damage-associated molecular pattern molecules at the crossroads of inflammation and cancer.** Neoplasia. (On Line). v.11, pp.615–28, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19568407>..>. Acesso em: 17 de nov. 2022.

SOOMIN R.; SUNWOO P.; WHASUN, L.; GWONHWA, S. **Effects of luteolin on canine osteosarcoma: Suppression of cell proliferation and synergy with cisplatin.** 2018. Disponível em: < <https://doi.org/10.1002/jcp.27638>>. Acesso em: 01 de dez. 2022.

TURNER, N.A. Inflammatory and fibrotic responses of cardiac fibroblasts to myocardial damage associated molecular patterns (DAMPs). **J. Mol. Cell. Cardiol.** (On Line). V.94, pp.189–200, 2016. Disponível em:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26542796>..>. Acesso em: 14 de out. 2022.

ZHENGYAN, K. et al. Whole-Genome Sequencing Identifies Recurrent Mutations in Hepatocellular Carcinoma. **Genoma Research**. v.23, pp.1422-1433, 2013.

Y.P.; OSTRANDER, E.A.; WANG, G.D. **A Long-Read Assembly of the Dog Reference Genome.** v.12, p.847, 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4425/12/6/847>>. Acesso em: 24 de nov. 2022.

WATSON, J.D.; BAKER, T.; BELL, S.; GANN, A.; LEVINE, M.; LOSICK, R. **Molecular Biology of the Gene.** (On Line). 7^aed, 2015. Disponível em: < [https://books.google.com.br/books?hl=ptBR&lr=&id=wMHxBwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR1&dq=O+DNA+n%C3%A3o+muda,+este+c%C3%B3digo+gen%C3%A9tico+chamado+por+Jean+et+al.+\(2015\),&ots=V30i1RtA2J&sig=RYzJU1Ya3xTnnhM-p0iyemwu_k#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.br/books?hl=ptBR&lr=&id=wMHxBwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR1&dq=O+DNA+n%C3%A3o+muda,+este+c%C3%B3digo+gen%C3%A9tico+chamado+por+Jean+et+al.+(2015),&ots=V30i1RtA2J&sig=RYzJU1Ya3xTnnhM-p0iyemwu_k#v=onepage&q&f=false)>. Acesso em: 11 de nov. 2022.