



## MECANISMO EPIGENÉTICOS E INTERVENÇÃO DIETÉTICA: UM ESTUDO DE REVISÃO

Caroline Severo de Assis; Keylha Querino de Farias Lima;  
Nadjeanny Ingrid Galdino Gomes; Raquel Patrícia Ataíde Lima

*(Universidade Federal da Paraíba, carolsevero5@gmail.com)*

**Resumo:** Entende-se por epigenética um mecanismo associado a mudanças hereditárias na expressão do gene, que não envolvem alterações na sequência do DNA, são reversíveis e ainda podem ser herdadas entre gerações. A epigenética envolve mudanças, a partir de marcas no genoma que são copiadas de uma geração de células para a próxima. Essas marcas envolvem a metilação do DNA. Uma hipótese é que a alteração da marca epigenética é a forma como os efeitos ambientais, incluindo a nutrição, dieta e exercício, são recebidas e registradas pelo genoma. Os principais processos epigenéticos em células de mamífero são a metilação de carbono 5 de resíduos de citosina no nucleótidos CpG; modificações covalentes de histonas, tais como a metilação, acetilação, fosforilação, e ubiquitinação; e as atividades de pequenos RNAs interferentes. A promessa da epigenética nutricional é que ele vai ajudar a elucidar a forma como a nutrição podera manter um individuo saudavel e contribuir na prevenção de doenças, como diabetes mellitus tipo 2, obesidade, inflamação e distúrbios cognitivos através dos efeitos dos nutrientes sobre o epigenoma. Alterações epigenéticas tornaram-se mais significativamente associada com o gene-dieta e interações gene-ambiente, resultando em metabolismo alterado de lipídeos, inflamação e outros desequilíbrios metabólicos que levam a doenças cardiovasculares e obesidade. O atual conhecimento sobre as influências dietéticas no mecanismo epigenético é de expansão, e certamente é uma abordagem promissora para melhorar a saúde da população. Estudos com mecanismos epigenéticos e a influência da intervenção dietética em humanos ainda são escasso, sabe-se que o consumo de gordura acima das recomendações alteram as marcas epigenéticas e o aumento de doenças crônica não transmissíveis assim como o consumo de folato, abaixo das recomendações, pode levar ao silenciamento do gene MTHFR o qual desempenha um papel importante na nova síntese de purinas e pirimidinas, os quais são necessários durante a replicação e reparação de DNA.

**Palavras-chave:** Mecanismo Epigenético. Intervenção Dietética. Folato.

### 1 INTRODUÇÃO

Dadas as implicações médicas e de saúde pública, alguns estudos têm examinado o potencial da herança epigenética no risco metabólico nutricional em populações humanas (HEARD; MARTIENSSEN, 2014).

Pouco se conhece sobre a influência do metabolismo dos nutrientes no controle epigenético. Porém, sabe-se que genes envolvidos no metabolismo podem contribuir para diferenças entres os indivíduos em relação às necessidades de nutrientes e susceptibilidade a



doença (MILAGRO et al.,2009).

Foi proposto, que as alterações nas dietas ricas em gordura ou de baixa proteína ou então uma história prévia de exposição intra-uterina a restrição calórica materna pode resultar em aumento do risco metabólico na prole, também conhecido como teoria de Barker. As condições nutricionais durante o desenvolvimento uterino pode ter efeitos mais tarde na vida, e influenciar a ocorrência de alterações no metabolismo e doenças durante a fase adulta (HALES;BARKER,2013).

Quanto aos tipos de gordura o destaque é para o ômega -3, de acordo com HUANG et al., (2011), em sua meta-análise concluiu que o alto consumo desta gordura, foi associado com uma diminuição significativa da homocisteína plasmática. Além disso, o ômega-3 tem sido mencionado por regular positivamente a expressão de genes envolvidos na via de metabolismo de um carbono aumentando potencialmente a remetilação de homocisteína a metionina (HUANG et al., 2011).

Portanto, este trabalho objetivou realizar um levantamento de artigos publicados que relatam a influência da intervenção dietética no mecanismo epigenético.

## **2 MATERIAIS E MÉTODO**

O estudo em questão trata de uma revisão integrativa da literatura visando testar a hipótese sobre a influência da intervenção dietética no mecanismo epigenético com base na literatura.

Para tanto, foram selecionados trinta artigos científicos no período de 1995 a 2015, que abordam a problemática em questão. A busca dos artigos na literatura consultada foi realizada através dos descritores: epigenetic mechanism, folic acid intervention and epigenetic. Os artigos foram obtidos por meio das bases de dados PUBMED, Periódicos Capes e American Society for Nutrition. Tendo como critérios de inclusão artigos de revisão e originais que abordaram a temática e que apresentaram resultados significativos, quanto aos critérios de exclusão foram descartados artigos que não apresentaram resultados significativos ou falha metodológica.

## **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **3.1 MECANISMOS EPIGENÉTICOS**



A epigenética é definida como o estudo de alterações na expressão de genes hereditários, sem alterar a sequência do DNA, ou fenótipo celular, mas que afetam a expressão genica. O termo epigenética foi criado por Conrad Waddington em 1940. Originalmente referiu-se à forma como os genes e seus produtos acarretavam um fenótipo (JABLONKA; LAMB, 2002). Uma definição precisa dos princípios da epigenética foram meioticamente todas as mudanças e mitoticamente mudanças herdadas na expressão de genes que não são codificados na sequência do próprio ácido desoxirribonucléico (DNA).

Os principais processos epigenéticos em células de mamífero são a metilação de carbono 5 de resíduos de citosina no nucleótidos CpG; modificações covalentes de histonas, tais como a metilação, acetilação, fosforilação, e ubiquitinação; e as atividades de pequenos RNAs interferentes.

Estudos pré-clínicos e clínicos têm demonstrado que a exposição aos desafios ambientais modifica as marcas epigenéticas, e que a maioria das pesquisas tem se concentrado em metilação do DNA (ORDOVÁS; SMITH, 2010).

Investigações prospectivas são necessárias para determinar se os indivíduos que estão expostos a vários desafios ambientais e desenvolvem fatores de risco podem acumular alterações epigenéticas ao longo do tempo, e se essas alterações aumentam a incidência de doenças cardiovasculares ou doenças crônicas não transmissíveis, em geral.

### **3.2 EPIGENETICA E DIETA ANTIOXIDANTE**

A Epigenética pode ser descrita um mecanismo associado a mudanças hereditárias na expressão do gene, que não envolvem alterações na sequência do DNA, são reversíveis e ainda podem ser herdadas entre gerações (MARTINEZ et al., 2014). Embora essa definição esteja constantemente sendo atualizada, três características principais são preservadas, referentes às alterações na sequência de DNA, hereditariedade e plasticidade e reversibilidade.

O conceito biológico de antioxidante refere-se a qualquer composto que, quando presente a uma concentração mais baixa comparada com a de um substrato oxidável, é capaz de atrasar ou evitar a oxidação do substrato (GODIC et al., 2014). Funções antioxidantes implicam em redução do estresse oxidativo, mutações de DNA, transformações malignas, assim como outros parâmetros de danos celulares.

Em estudos epidemiológicos observa-se que a capacidade dos antioxidantes para conter os efeitos da atividade de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS), é relacionada a diminuir a incidência de câncer e outras doenças degenerativas. No entanto, principalmente, no que se refere à ação de radicais livres, a capacidade do sistema de defesa contra ROS pode



ser sobrecarregado, levando à ocorrência da doença (GODIC et al., 2014).

O consumo de frutas e vegetais tem sido associado com a diminuição da incidência e mortalidade por uma variedade de doenças relacionadas com a obesidade, incluindo diabetes tipo 2 e as doenças cardiovasculares (COOPER et al, 2012; HERMSDORFF et al., 2010), que são condições de estresse oxidativo e inflamação crônica. Estas associações têm sido atribuídas ou a uma interação entre micro e macronutrientes, ou aos nutrientes isolados (KIZHAKEKUTTU; WIDLANSKY, 2010).

Alguns fatores nutricionais, como ácido fólico e vitaminas B1, B2 e B12, pode mudar a metilação do DNA. A restrição do ácido retinóico e de proteínas na dieta podem causar modificação da histona, e alimentos com compostos bioativos, como curcumina, genisteína e ácido retinóico, podendo ainda diminuir a expressão carcinogênica por miARN (BERNI CANANI; DI COSTANZO, 2010).

Alternativamente, fatores dietéticos podem influenciar a regulação epigenética da expressão do gene através de um mecanismo indireto mediado por uma modulação da microbiota intestinal. Os principais metabolitos produzidos pela microbiota intestinal são os ácidos graxos de cadeia curta (SCFA), tais como o butirato, que têm múltiplos efeitos benéficos ao nível intestinal e extra-intestinal (BERNI CANANI; DI COSTANZO, 2012) nesse sentido, o aumento no consumo de fibra dietética ocorre com o aumento da produção do SCFA.

Os micronutrientes modulam o sistema imunológico e exercem uma ação protetora ao reduzir a oxidação de LDL-colesterol através da indução de enzimas antioxidantes (BEYDOUN et al., 2011).

Os benefícios relatados pelo consumo de frutas e vegetais na saúde são, em parte, dependente de seu conteúdo de antioxidantes naturais como vitaminas A, C e E, pois, combatem o estresse oxidativo (NÚÑEZ-CÓRDOBA; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, 2011).

Estudos em modelos animais e humanos forneceram evidências sobre as vias pelas quais os micronutrientes podem induzir efeitos cardiometabólicos de proteção (HENRIKSEN et al., 2011). Desequilíbrio entre a produção de radicais livres e enzimas antioxidantes causam danos de vários componentes celulares e até mesmo a morte (LANDETE, 2013), e esperar o restabelecimento do equilíbrio redox poderia atenuar o risco de doenças como a diabetes tipo 2 e aterosclerose (RAIN; JAIN, 2011).

No entanto, as suplementações de multivitaminas em estudos randomizados não demonstraram reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular. Considerando-se que altas doses de certas vitaminas podem afetar adversamente as concentrações de lipídeos, e a divisão



celular, para tanto, a ingestão natural através de uma dieta saudável tem sido recomendada (LANDETE, 2013).

Nos últimos anos, umas séries de estudos estão sendo realizados para entender a influência de diferentes compostos nutricionais (macronutrientes, micronutrientes, fitoquímicos, antioxidantes, etc.) sobre a alteração de marcas epigenéticas e, conseqüentemente, na regulação da expressão gênica e a probabilidade de desenvolver ou prevenir doenças (MARTINEZ et al., 2014).

Para Jones, (2012) um fator importante para se estudar a metilação do DNA, é poder ser modificada regulamente e ser influenciada por fatores ambientais e externos. A dieta é um fator muito influente na origem da doença metabólica, e ambos os componentes dietéticos específicos, bem como mudanças de regimes alimentares globais podem afetar os níveis de metilação do DNA (JACOBSEN et al., 2012).

Switzeny et al., (2012) concluíram que uma dieta rica em antioxidantes e vitaminas, especialmente o folato, foi capaz de alterar a metilação do DNA, e compensar lesões epigenéticas induzidas por ROS (espécies reativas de oxigênio), em indivíduos idosos diabéticos tipo 2. Essas lesões dizem respeito à desmetilação ocasionada pelo aumento de ROS como resultado da hiperglicemia crônica. A intervenção resultou em metilação significativamente mais alta em duas particulares regiões promotoras, *MLH1* e *MGMT*, que geram enzimas de reparo do DNA. Os autores consideram que a intervenção nutricional pode ter levado a uma menor carga de ROS e, dessa forma, diminuído os efeitos da desmetilação, a metilação do DNA foi associado com maior consumo de frutas / vegetais (ZHANG et al., 2011).

Ainda referente às vitaminas, Van Wijk et al., (2012) sugeriu em seu estudo que o ácido fólico na dieta, pode influenciar o perfil de ácidos graxos, particularmente o ácido docosa-hexaenóico (DHA), um importante ácido graxo do Omega-3, por influenciar a síntese de fosfolipídios tais como fosfatidilcolina (FD) e fosfatidiletanolamina (FE).

Alterações epigenéticas tornaram-se mais significativamente associada com o gene/dieta e interações gene/ambiente, resultando em metabolismo alterado de lipídeos, inflamação e outros desequilíbrios metabólicos que levam a doenças cardiovasculares e obesidade (ORDOVAS et al., 2011). O acúmulo de homocisteína no sangue leva a um aumento intracelular de S-adenosilhomocisteína (AdoHcy), que é um potente inibidor da metiltransferase competitiva (INGROSSO; PERNA, 2009).

A homocisteína é um fator de risco para doença cardiovascular e vem demonstrando ligação coma epigenética. A administração do folato resulta na redução da homocisteína, mas,



infelizmente, a prova de subsequente redução do risco de doença cardiovascular não foi estabelecida e há ainda a sugestão de um efeito nocivo a partir de tratamento com suplementos de vitamina B combinado com o ácido fólico, vitamina B6 e vitamina B12 (BONAA et al., 2006). Um conceito terapêutico importante é que nutrientes e medicamentos podem ser capazes de reverter os padrões epigenéticos anormais e que programação epigenética, ou reprogramação quando indicado, podendo tornar-se mecanismos eficazes que conduzem à melhoria da saúde através da intervenção dietética em pontos específicos de desenvolvimento (HANLEY et al., 2010).

### 3.3 EPIGENETICA E ÁCIDO FÓLICO

Entre os micronutrientes, o ácido fólico é bem conhecido, como doador de carbono para metilação e síntese de DNA (CLAYCOMBE et al., 2015). Nutrientes anti-inflamatórios tal como o ácido fólico pode ser benéfico na prevenção a resposta inflamatória (KINOSHITA et al., 2012). Estudos *in vitro*, demonstraram que a condição de deficiência em ácido fólico aumentou a expressão de mediadores inflamatórios, tais como Il-b, IL-6 e TNF- $\alpha$  nos ratos da linha celular RAW 264.7 (KOLB;PETRIE, 2013), em humanos, ainda não foi encontrada, na literatura, se existe essa relação, até o atual momento.

Os componentes dietéticos que aumentam o nível de componentes da via de doadores de metilo incluem ácido fólico, cobalamina (vitamina B12), colina, betaína / trimetilglicina (TMG), e l-metionina. O metabolismo da metionina é regulado pela ingestão de nutrientes de B12, piridoxina (vitamina B6), e riboflavina (vitamina B2) uma vez que estas vitaminas B são co-fatores para hormônios que regulam o metabolismo da metionina (KALHAN; MARCZEWSKI, 2012).

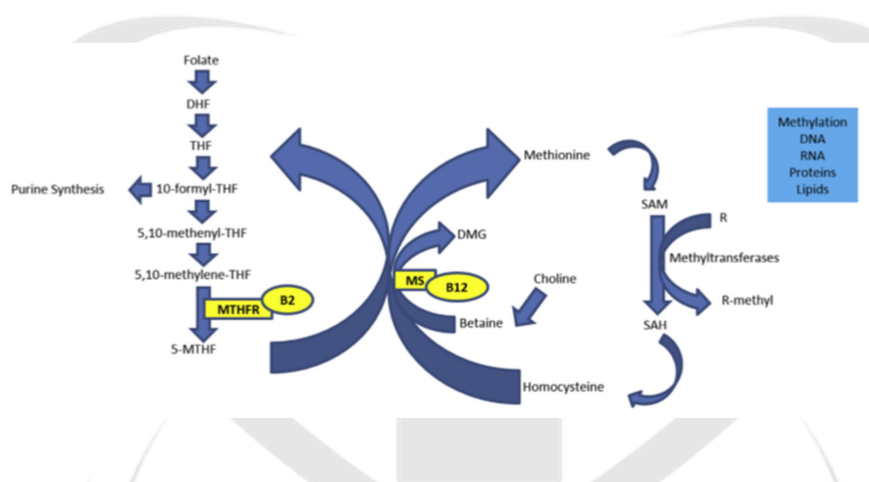
Dieta deficiente em doadores de grupos metilo e co-fatores do ciclo da metionina-homocisteína (por exemplo, ácido fólico, metionina, colina, betaína) reduzem a metilação e a regulação da expressão de genes envolvidos na absorção de ácidos graxos livres e na síntese dos triglicérides, promovendo doença do fígado gordo e, presumivelmente, a obesidade (POGRIBNY et al., 2009).

Um dos nutrientes alimentares mais intensamente investigados é o folato, derivado de alimentos ricos em ácido fólico, como vegetais, legumes e grãos integrais. Este, participa da metilação de DNA e de reações de nucleótidos de biossíntese e está envolvido, ainda, na formação de grupos de metilo, que serve como um doador de metilo na metilação de DNA (JENNINGS, 1995) e desempenha também um papel importante na nova síntese de purinas e pirimidinas, as quais são necessárias durante a replicação e reparação de DNA

(BOTTIGLIERE, 1996).

A via metabólica do folato leva à síntese de purina e de síntese de 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF) utilizando a enzima 5-metilenotetrahidrofolato redutase (5-MTHFR) que é um cofator da vitamina B2 (Fig. 1). A metionina é então produzida com a ajuda de vitamina B12 e metionina sintase (MS). A metionina é convertida em S-adenosilmetionina (SAM), a molécula de doador de metilo. SAM doa um grupo metilo, enquanto enzimas metiltransferase adicionam o grupo metilo no DNA, RNA, proteínas, e lipídeos (SHORTER et al., 2015).

**Figura 1.** Via de Metabolismo do Folato.



O ácido fólico (folato) é metabolizado eventualmente em metionina, a qual é depois convertida em S-adenosilmetionina (SAM), o doador da molécula metil. SAM doa um grupo metilo para DNA, RNA, proteínas e lipídeos. Vitamins B2 e B12 são necessários para este processo. Metileno tetra hidrofolato redutase (MTHFR) é em grande parte responsável por este processo, bem como, as mutações no gene que codifica esta enzima são ligadas à homocisteína que pode também ser convertida em metionina (SHORTER et al., 2015).

A deficiência de folato pode ocorrer, por consumo inadequado, além da interação com medicamentos e com consumo do álcool por interferirem na sua absorção. A má absorção também pode estar relacionada, mais raramente, aos defeitos enzimáticos congênitos. A deficiência de cobalamina acarreta captação reduzida de folato através do intestino e de outras paredes celulares, além de retenção celular reduzida de folato.

Os fármacos podem interferir de diversas formas na absorção, metabolização e utilização do folato no organismo. A principal droga antagonista do folato é o metotrexato, uma droga com propriedades antineoplásicas e imunossupressoras, desempenhando a função



de potente inibidor da dihidrofolato redutase. A inibição dessa enzima leva a defeitos de metilação que comprometem a síntese de DNA, acarretando eritropoiese ineficaz.

Outros inibidores da dihidrofolato redutase são a pentamidina, o trimetopim, o triantereno e a pirimetamina. Os anticonvulsivantes, tais como fenitoína, fenobarbital e primidona, competem com o folato por receptores intestinais, cerebrais e de outras superfícies celulares, estando associados ao desenvolvimento de macrocitose em até 40% dos pacientes em uso dessas drogas (VANNUCCHI; MONTEIRO, 2010).

#### **4 CONCLUSÕES**

Estudos com mecanismos epigenéticos e a influência da intervenção dietética em humanos ainda são escasso, sabe-se que o consumo de gordura acima das recomendações alteram as marcas epigenéticas e o aumento de doenças crônica não transmissíveis assim como o consumo de folato, abaixo das recomendações, pode levar ao silenciamento do gene MTHFR o qual desempenha um papel importante na nova síntese de purinas e pirimidinas, os quais são necessários durante a replicação e reparação de DNA. Portanto, estudos em humanos são necessários para melhor elucidar as vias que o consumo dos macronutrientes e micronutrientes podem alterar o mecanismo epigenético.

#### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

HEARD, E.; MARTIENSSEN, R.A. Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms. **Cell**, v. 157,n.1, p.95-109, 2014.

MILAGRO, F.I.; CAMPIÓN, J.; GARCÍA-DÍAZ, D.F.; GOYENECHEA, E.; PATERNAIN, L.; MARTÍNEZ, J.A. High fat diet-induced obesity modifies the methylation pattern of leptin promoter in rats. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 65, p. 1-9, 2009.

HALES, C.N.; BARKER, D.J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. **International Journal of Epidemiology**, v.42, p.1215–1222,2013.

HUANG, T.; ZHENG, J.; CHEN, Y.; YANG, B.; WAHLQVIST, M.L.; LI, D. High consumption of omega-3 polyunsaturated fatty acids decrease plasma homocysteine: a meta analysis of randomized, placebo-controlled trials, **Nutrition**, v.27,p.863–867,2011.

GODIC, A.; POLJŠAK, B.; ADAMIC, M.; DAHMANE, R. The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, p. 1-6, 2014.

COOPER, A.J.; FOROUHI, N.G.; YE, Z. et al. Fruit and vegetable intake and type 2 diabetes: EPIC-Interact prospective study and meta-analysis. **European Journal Clinical Nutrition**. v. 66, n. 10, p. 1082–1092, 2012.

KIZHAKKUTTU, T.J.; WIDLANSKY, M.E. Natural antioxidants and hypertension: promise and challenges. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, v. 28,n.4,p. 20-32,2010.





BERNI CANANI R., DI COSTANZO M. Epigenetic mechanisms elicited by nutrition in early life. **Nutrition**. 2011;24:198–205.

BEYDOUN, M.A.; SHROFF, M.R.; CHEN, X. BEYDOUN, H.A.; WANG, Y.; ZONDERMAN, A.B. Serum antioxidant status is associated with metabolic syndrome among U.S. adults in recent national surveys. **Journal of Nutrition**, v.14,n.5,p.903-913,2011.

HENRIKSEN, E.J.; DIAMOND-STANIC, M.K.; MARCHIONNE, E.M. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. **Free Radical Biology & Medicine**, v.51,n.1,p. 993-999,2011.

LANDETE, J.M. Dietary intake of natural antioxidants: vitamins and polyphenols. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**. v. 53,n.7, p. 706–721, 2013.

NÚÑEZ-CÓRDOBA, J.M.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M.A. Antioxidant vitamins and cardiovascular disease. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 11, n.14, p. 1861–1869, 2011.

RAINS, J.L.; JAIN, S.K. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 50,n.5,p.567–575, 2011.

SWITZENY, O. J.; MÜLLNER, E.; WAGNER, K.; BRATH, H.; AUMÜLLER, E.; HASLBERGER, A. G. Vitamin and antioxidant rich diet increases MLH1 promoter DNA methylation in DMT2 subjects. **Clinical Epigenetics**, v. 4, n. 1, p. 19, 2012.

MARTINEZ, J.A.; FERMÍN, I.M.; CLAYCOMBE, J.K.; SCHALINSKE, K.L. Epigenetics in Adipose Tissue, Obesity, Weight Loss, and Diabetes. **Advances in nutrition**, v.5,p.71-81,2014.

JACOBSEN, S.C.; BRONS, C.; BORK-JENSEN, J.; RIBEL-MADSEN, R.; YANG, B.; LARA, E.; HALL, E.; CALVANESE, V.; NILSSON, E.; JORGENSEN, S.W.; MANDRUP, S.; LING, C.; FERNANDEZ, A.F.; FRAGA, M.F.; POULSEN, P.; VAAG, A. Effects of short-term high fat overfeeding on genome-wide DNA methylation in the skeletal muscle of healthy young men. **Diabetologia**, v.55, p. 3341–3349, 2012.

VAN WIJK, C.J.; WATKINS, R.J.; HAGEMAN, J.C.; SIJZEN, P.G.; KAMPHUIS, R.J.; WURTMAN, L.M.; BROERSEN. Combined dietary folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 intake influences plasma docosahexaenoic acid concentration in rats. **Nutrition Metabolism**, v.9,p.49,2012.

ORDOVAS, J.M.; ROBERTSON, R.; CLEIRIGH, E.N. Gene-gene and gene-environment interactions defining lipid-related traits. **Current Opinion in Lipidology**, v.22, p.129–136, 2011.

INGROSSO, D.; PERNA, A. Epigenetics in hyperhomocysteinemic states. A special focus on uremia. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1790, n.9, p. 892 – 899, 2009.

CLAYCOMBE, K.J.; BRISSETTE, C.A.; GHRIB, O. Epigenetics of Inflammation, Maternal Infection, and Nutrition. **Journal of Nutrition**, doi: 10.3945/jn.114.194639, 2015.

BONAA, K.H.; NJOLSTAD, I.; UELAND, P.M.; SCHIRMER, H.; TVERDAL, A.; STEIGEN, T.; WANG, H.; NORDREHAUG, J.E.; ARNESEN, E.; RASMUSSEN, K. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. **The New England Journal of Medicine: Research & Review**, v. 13, n. 354, p.1578–1588, 2006.

HANLEY, B.; DIJANE, J.; FEWTRELL, M.; GRYNBERG, A.; HUMMEL, S.; JUNIEN, C.; KOLETZKO, B.; LEWIS, S.; RENZ, H.; SYMONDS, M.; GROS, M.; HAR-THOORN, L.; MACE, K.; SAMUELS, F.; VAN DER BEEK, E.M. Metabolic imprinting, programming and epigenetics a review of present priorities and future opportunities. **British Journal of Nutrition**, v.104, p.1–25, 2010.

KINOSHITA, M.; KAYAMA, H.; KUSU, T.; YAMAGUCHI, T.; KUNISAWA, J.; KIYONO, H.; SAKAGUCHI, S.; TAKEDA, K. Dietary folic acid promotes survival of Foxp3+ regulatory T cells in the colon. **The Journal of Immunology**, v.189,p.2869–2878,2012.

KALHAN, S.C., MARCZEWSKI, S.E. Methionine, homocysteine, one carbon metabolism and fetal growth. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v.13,p.109 – 119, 2012.



KOLB, A.F.; PETRIE, L. Folate deficiency enhances the inflammatory response of macrophages. **Molecular Immunology**, v. 54, p. 164–172,2013.

PROGRIBNY, I.P.; SHPYLEVA, S.I.; MUSKHELISHVILI, L.; BAGNYUKOVA, T.V.; JAMES, S.J.; BELAND, F.A. Role of DNA damage and alterations in cytosine DNA methylation in rat liver carcinogenesis induced by a methyl-deficient diet. **Mutation research**, v.669, p.56-62,2009.

BOTTIGLIERI, T. Folate, vitamin B12, and neuropsychiatric disorders. **Nutrition Reviews**, v. 54, p. 382–390,1996.

JENNINGS, E. Folic acid as a cancer-preventing agent. **Medicine Hypotheses**, v.45, p. 297–303, 1995.

SHORTER, K.R.; FELDER, M.R.; VRANA, P.B. Consequences of dietary methyl donor supplements: Is more always better?. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, v.15, 2015.

VANNUCCHI, H.; MONTEIRO, T.H. Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes Ácido Fólico. **International Life Sciences Institute do Brasil**, v.10, 2010.

JABLONKA, E.; LAMB, M.J. The changing concept of epigenetics. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.981, p. 82–96, 2002.

