UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Potenciais polimorfismos de nucleotídeo único: alvos da ação de compostos fenólicos e mitigação de doenças cardiovasculares

Aluno Marcos Loeser

Trabalho de Conclusão do Curso de

Farmácia-Bioquímica da Faculdade de

Ciências Farmacêuticas da

Universidade de São Paulo.

Orientadora:

Prof.(a). Dra. Neuza Mariko Aymoto Hassimoto

São Paulo

2025

SUMÁRIO

	Lista de abreviaturas e siglas	3
	RESUMO	4
	ABSTRACT	5
1.	**Introdução**	6
2.	**Objetivos**	10
3.	**Metodologia de estudo**	10
4.	**Papel da inflamação na aterosclerose**	10
5.	**Compostos fenólicos e ação biológica**	14
6.	**Polimorfismos genéticos de genes inflamatórios e fenólicos**	17
7.	**Conclusão**	27
8.	**Referências**	28

Lista de abreviaturas e siglas

CD: Cluster Differentiation

COMT: Catechol Ortho Methyltransferase

COX: Cyclooxygenase

CRP: C-Reactive Protein

CYP: Cytochrome P450

DNA: Deoxyribonucleic acid

GM-CSF: Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor

HDL: HIgh Density Lipoprotein

HMG-CoA: Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A

ICAM: Intercellular Cell Adhesion Molecule

IFN: Interferon

Ig: Immunoglobulin

IL: Interleukin

LDL: Low Density Lipoprotein

LDLox: Oxidized Low Densisty Lipoprotein

MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase

MCP: Monocyte Chemoattractant Protein

mRNA: messenger Ribonucleic Acid

NADPH: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate

NF-κB: Nuclear Factor kappa B

NLR: Nod Like Receptor

NOX: NADPH oxidase

PML: Promyelocytic Leukemia Protein

SNP: Single Nucleotide Polymorphisms

sVCAM: soluble Vascular Cell Adhesion Molecule

Th: T-helper

TLR: Toll-like Receptor

TNF: Tumour Necrosis Factor

VCAM: Vascular Cell Adhesion Molecule

RESUMO

A principal causa de óbitos no mundo segue sendo a doença cardiovascular, a qual possui como principal fator de risco a aterosclerose, uma condição de causas metabólicas e inflamatórias em que há a formação de uma placa rica em lipídios na parede de artérias e vasos sanguíneos calibrosos acompanhada de um intenso processo inflamatório e estresse oxidativo. Diversos compostos bioativos presentes em alimentos possuem ação antioxidante e anti-inflamatória com potencial em mitigar o início e a progressão da aterosclerose, dentre eles, os compostos fenólicos presentes principalmente em frutas e hortaliças. Entretanto, diversos estudos corroboram a hipótese de que múltiplos fatores individuais, tais como alimentação, medicação, atividades físicas, qualidade do sono e variabilidade genética interferem sobre o efeito dos fenólicos na mitigação da aterosclerose e, por conseguinte, das doenças cardiovasculares. Neste sentido, o presente trabalho teve como objetivo identificar os principais polimorfismos de nucleotídeo único focado no processo inflamatório, potenciais alvos dos compostos fenólicos. Com isso, foram encontrados diversos polimorfismos em genes da resposta inflamatória associados à fisiopatologia da aterosclerose e que podem afetar a resposta biológica dos compostos fenólicos, entre eles os SNPs presentes nos genes de citocinas e quimiocinas pró-inflamatória, como IL-1β, IL-6, IL-8 e TNF-α e de adesão MCP-1 e VCAM. Entretanto, são poucos os estudos que demonstram o impacto dos polimorfismos na ação biológica do consumo de fenólicos associando à progressão da aterosclerose ou em indivíduos com risco para desenvolvimento desta doença. Com isto é perceptível a necessidade de mais estudos e modelos experimentais para elucidar o impacto de variantes genéticas na prevenção e mitigação da aterosclerose.

Palavras-chave: Cardiovascular, Fenólicos, Polimorfismos, Inflamação, Aterosclerose

ABSTRACT

Cardiovascular diseases remain as the major cause of death worldwide, with atherosclerosis being the primary risk factor, this condition has both metabolic and inflammatory causes and is characterized by the formation of lipid-rich plaques within the walls of arteries and large blood vessels accompanied by pronounced inflammatory responses and oxidative stress. Various bioactive compounds present in foods show antioxidant and anti-inflammatory effects, which hold potential to attenuate the initiation and progression of atherosclerosis, among them, phenolic compounds mostly found in fruits and vegetables. However, evidence suggests that multiple individual factors, such as diet, physical activity, sleep quality and genetic variability may interfere on the phenolics efficacy to mitigate atherosclerosis and, by extension, cardiovascular disease. In this scenario, the present study aimed to identify Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) involved in the inflammatory process that may serve as potential molecular targets for phenolic compounds. Several SNPs were identified in genes associated with the inflammatory response and the pathophysiology of atherosclerosis, which may influence the biological response to phenolic compounds, among these, SNPs in genes encoding pro-inflammatory cytokines and chemokines, such as IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, as well as adhesion molecules including MCP-1 and VCAM. Despite these findings, few studies have directly investigated the impact of such polymorphisms on the biological activity of phenolic compounds in the context of atherosclerosis progression or among individuals at elevated risk for the disease. This underscores the need for further research and the development of experimental models to elucidate the influence of genetic variants on the preventive and therapeutic effects of phenolic compounds in atherosclerosis.

Keywords: Cardiovascular, Phenolics, Polymorphisms, Inflammation, Atherosclerosis

1. Introdução

As doenças cardiovasculares estão entre as principais causas de morte no mundo, de acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS,2020) (2000-2019). Dentre elas, a doença cardíaca isquêmica e os acidentes vasculares foram responsáveis por 13% e 10% dos óbitos mundiais em 2021, respectivamente (OMS, 2024). Estas doenças se caracterizam pela obstrução, total ou parcial, de vasos que irrigam a musculatura cardíaca ou de outros tecidos como cérebro, rins e pulmões afetando assim a perfusão de nutrientes e oxigênio e por consequência, o metabolismo e a função destes órgãos. Além disso, a obstrução de vasos sanguíneos contribui para outras causas de morte muito frequentes como os acidentes vasculares (Secretaria de Estado da Saúde, 2013), e estão relacionados majoritariamente com o estilo de vida (DIDAC, 2020).

Neste sentido, a aterosclerose configura como o principal fator de risco para o desenvolvimento destas doenças, uma vez que sua complexa fisiopatologia causa a formação de uma placa rica em lipídios na parede de vasos sanguíneos, denominada placa de ateroma, não sendo por si uma patologia, mas sim contribuindo como o principal fator de risco para a progressão dos distúrbios mencionados. (FALK, 2006). Apesar de sua grande contribuição para a mortalidade por cardiopatias, a aterosclerose é uma condição prevenível pois seus fatores de risco são muito influenciados pelos hábitos de vida de cada indivíduo, dentre eles a dieta, grau de atividade física, exposição ao tabagismo, entre outros (LECHNER, 2019).

A fisiopatologia possui forte relação com o metabolismo lipídico (FEINGOLD, 2015). Em casos de elevadas concentrações de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) plasmático estas podem se acumular na camada subendotelial de vasos sanguíneos, especialmente artérias de médio e grande calibre onde a pressão do fluxo sanguíneo é maior (KOBIYAMA, 2018). Nestas regiões, a integridade entre as células endoteliais se desgasta permitindo a infiltração das partículas de LDL para a camada subendotelial e, devido à processos inflamatórios locais, estas sofrem oxidação (LDLox) passando a ser reconhecidas por células do sistema imune, principalmente macrófagos, os quais realizam a endocitose da partícula oxidada (WOLF, 2019). Após a endocitose

destas partículas os macrófagos realizam o efluxo do colesterol e outros lipídios para lipoproteínas de alta densidade (HDL) que desempenha o papel de transportar estes lipídios novamente ao fígado onde serão metabolizados e excretados na forma de sais biliares (OUIMET, 2019).

Dessa forma, a progressão do ateroma ocorrerá quando o excesso de lipoproteínas plasmáticas está além da capacidade dos macrófagos de realizar o transporte reverso, levando à morte destas células e liberação do conteúdo lipídico em um núcleo necrótico posteriormente estabilizado pela formação de uma cápsula fibrosa de células musculares lisas, consolidando assim a placa de ateroma que não poderá mais ser removida (LIBBY, 2019). Portanto, fatores metabólicos como as concentrações de LDL no sangue são um ponto crucial para regulação e prevenção do desenvolvimento da doença. A exemplo disso, a principal linha de tratamento e prevenção da aterosclerose consiste em recomendações de uma dieta com baixo conteúdo de lipídeos, exercício físico e no uso de estatinas, fármacos capazes de inibir a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase (STANCU, 2001).

Entretanto, a aterosclerose depende não apenas do acúmulo de partículas lipoproteicas, mas também da sua oxidação e reconhecimento pelo sistema imune, neste sentido, a inflamação e o estresse oxidativo possuem um papel essencial para o estabelecimento da aterosclerose e além dos fatores de risco já apresentados (LECHNER, 2019).

Como foi mencionado, macrófagos que se encontram na túnica íntima de artérias realizam a endocitose de partículas oxidadas da LDL através de receptores presentes em células imunológicas capazes de ativar vias associadas com a liberação de citocinas inflamatórias e contribuindo para o processo inflamatório local (WOLF, 2019). Além destes, o endotélio representa outro tipo celular importante para a fisiopatologia da doença pois, em situações de estresse como na resposta inflamatória, está aumentada a expressão de moléculas de adesão que auxiliam no recrutamento de mais células imunes da circulação sanguínea para a placa em formação contribuindo para a intensificação do processo inflamatório (FALK, 2006). Assim, a mitigação da resposta inflamatória é um caminho em potencial para reduzir a formação de placas de ateroma, aliado ao controle da concentração de LDL plasmática.

Contudo, o uso de medicamentos tanto anti-inflamatórios quanto das estatinas apresenta seus eventos adversos inerentes. Para a primeira classe de fármacos o uso crônico leva ao surgimento de ulcerações e lesões do trato gastrointestinal devido à inibição da enzima COX-1 e redução da produção de muco protetor no estômago (TAI, 2021). Ainda, o uso crônico de estatinas está associado com o surgimento de dores musculares apesar de não haverem mecanismos moleculares completamente elucidados que justifiquem tais eventos (Pergolizzi Jr., 2020).

Neste sentido, a inserção de um padrão dietético contendo compostos bioativos capazes de atuar como anti-inflamatórios e antioxidantes representa um importante ponto de estudo para a prevenção da aterosclerose, entre eles, os compostos fenólicos. Estes compostos pertencem a uma ampla classe de metabólitos secundários de vegetais. Dentre as principais classes estão os ácidos fenólicos e os flavonoides, conhecidos devido à sua alta capacidade antioxidante e atuarem diretamente neutralizando espécies reativas de oxigênio (ERO's), ou mesmo indireto modulando a expressão de enzimas antioxidantes endógenas, protegendo, por exemplo, as partículas de LDL da oxidação (TSAO, 2010). Outro mecanismo proposto é a sua capacidade de reduzir marcadores inflamatórios tais como citocinas e quimiocinas tendo assim um efeito anti-inflamatório (MILES, 2021).

Shahidi *et. al.* (2018) discute os mecanismos anti-inflamatórios dos compostos fenólicos, tais como a ação do ácido p-cumarino em reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias e fatores de transcrição associados à sua síntese. Liu *et. al.* (2023) discute a ação dos polifenóis em vias de sinalização inflamatória e seus resultados, dentre elas a inibição das enzimas da família MAPK resultando em menor atividade da enzima COX-2, responsável pela produção de mediadores inflamatórios, e reduzindo a atividade do receptor imunológicos que ativam vias de sinalização para a produção das citocinas.

Entretanto, a significativa variação interindividual observada nos estudos relacionados à ingestão de compostos fenólicos no contexto da dieta e sua resposta biológica dificulta a conclusão sobre a efetividade destes compostos na redução do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Entre os diversos fatores que contribuem para essa variação destacam-se os hábitos de

vida, dieta e o background genético, particularmente, os polimorfismos genéticos (ALBERT 2011).

O polimorfismo genético é um importante fator relacionado a esta variação, uma vez que estão presentes na expressão de diversos genes relacionados aos marcadores de diversas doenças cardiovasculares. Estas variações na sequência de nucleotídeos dos genes podem afetar sua expressão ou mesmo alterar a estrutura e função de sua proteína final e, portanto, interferir em suas interações, a exemplo com medicamentos ou compostos bioativos de alimentos.

Um exemplo é o polimorfismo rs17238540 encontrado no gene da enzima HMG-CoA redutase, mencionada anteriormente como sendo o alvo de ação das estatinas. Este polimorfismo causa alterações no sítio de ligação do substrato presente na enzima reduzindo a intensidade de sua interação e prejudicando o tratamento dos pacientes que o portam (Pierzchlińska, 2024). Tais resultados trazem a atenção de como os polimorfismos genéticos são uma variável importante para ser adicionada na recomendação de dietas que possuam compostos bioativos, pois, apesar de ser comprovada a interação com um certo alvo molecular, esta interação foi estudada seguindo um padrão que possa não considerar a variação genética interindividual. Um estudo realizado pela Universidade de Toronto demonstrou como indivíduos portando polimorfismo genético na enzima CYP1A2, responsável por metabolização hepática da cafeína, apresentaram um metabolismo mais lento desta substância e foram mais propensos para o desenvolvimento de infarto do miocárdio (EL-SOHEMY, 2007).

Com isso, para que se possa adicionar os polimorfismos genéticos como variável é necessário compreender quais os principais pontos da fisiopatologia da aterosclerose onde tais variantes genéticas podem causar impacto. Assim, o presente estudo teve como objetivo detalhar quais vias de sinalização e proteínas inflamatórias estão associadas com a progressão da doença, ademais, dentre elas quais possuem interação com os compostos polifenólicos presentes em alimentos que possam ser recomendados em dietas para prevenção da formação de ateromas. Uma vez detalhados os alvos moleculares serão apresentados os principais polimorfismos genéticos descritos na literatura para tais proteínas, com isso, será possível que futuros pesquisadores aprofundem

evidências destes polimorfismos para comprovar se possuem impacto na mitigação da aterosclerose.

2. Objetivo

O objetivo deste estudo é construir uma lista de polimorfismos de nucleotídeo único em potenciais alvos inflamatórios da fisiopatologia da aterosclerose que possam interagir com compostos polifenólicos presentes em alimentos.

3. Metodologia de estudo

Para alcançar este objetivo, foram realizadas buscas por artigos científicos que relacionam os principais polimorfismos associados com a etiologia da aterosclerose e potenciais alvos de compostos como as flavanonas de citrus. Esta busca será feita em bancos de dados de referência tais como PubMed, Science Direct e Google Scholar dos últimos 10 anos, utilizando as seguintes palavras-chave: polyphenol, polymorphism, aterosclerose, cardiovascular disease, interindividual variation.

4. Papel da inflamação na aterosclerose

O papel da inflamação e do sistema imune na fisiopatologia da aterosclerose são bem definidos, e sua compreensão traz alvos potenciais para mitigar o início e progressão da doença, quer seja pela alimentação, intervenções farmacológicas ou hábitos como atividade física e cessação tabágica capazes de modular as respostas inflamatórias (DIDAC, 2020). É relevante destacar que os níveis plasmáticos de lipídios e colesterol são um fator de risco para a progressão da aterosclerose e não a sua causa, sendo a desregulação do sistema inflamatório o principal agente para a formação da placa de do ateroma (Tsoupras, 2018).

A disfunção endotelial está associada com o início da aterosclerose, tendo como principais fatores de risco a hipertensão arterial, tabagismo e diabetes. A disfunção endotelial contribui para a permeação de lipoproteínas na túnica íntima

dos vasos sanguíneos, onde epítopos de suas proteínas sofrerão oxidação, mecanismos oxidativos desencadeados pela formação de espécies reativas de oxigênio (KHATANA, 2020; GRADINARU,2015). A LDL oxidada possui o papel central na progressão do ateroma devido à sua capacidade de ativar vias de sinalização da resposta inflamatória aliado a autoanticorpos para LDLox, que contribuem para a hipótese da inflamação crônica na progressão da doença (KOBIYAMA, 2018). Em seguida, macrófagos presentes na camada subendotelial possuem a função de endocitar as partículas acumuladas e formam as células espumosas, do inglês “foam cells” devido ao grande conteúdo lipídico presente em vesículas no citoplasma das células fagocíticas (Libby, 2019).

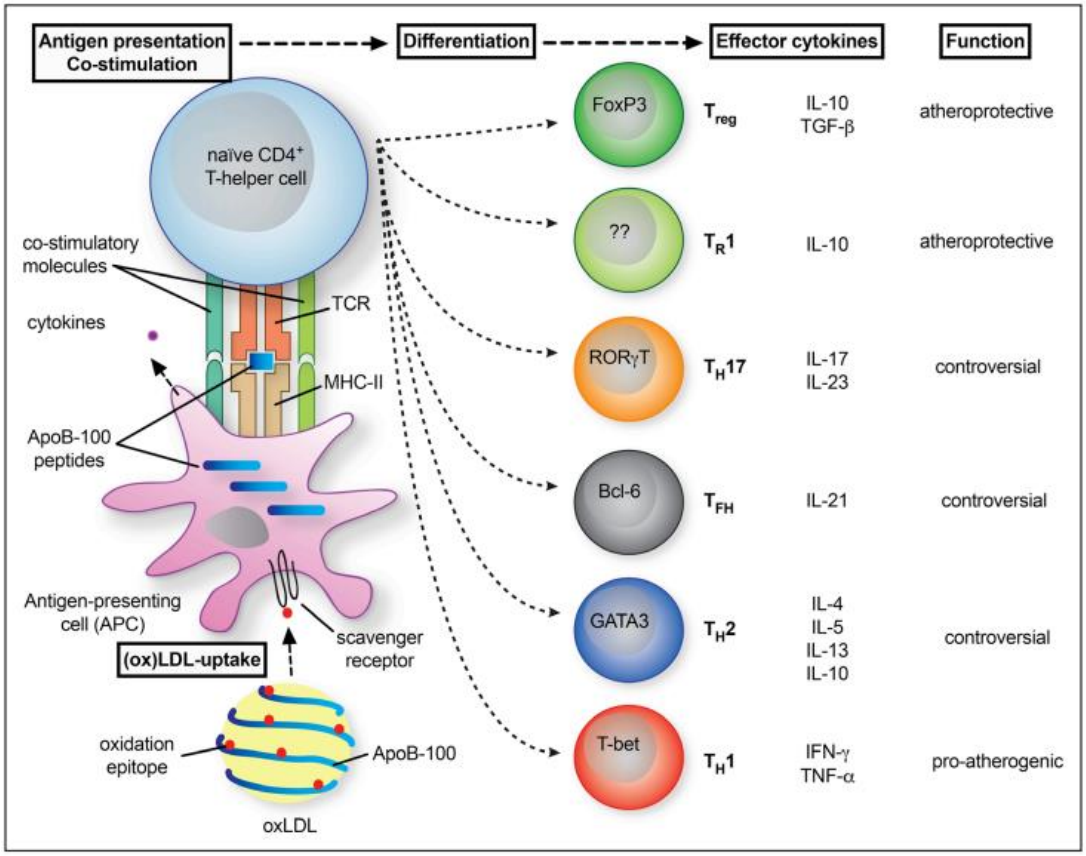
Os fragmentos oxidados de proteínas e lipídios da LDLox atuam como agonistas do receptor de reconhecimento de padrões moleculares Toll-like (TLR) presentes nas células imunes, em especial macrófagos, e ativam vias de sinalização com a ativação de fatores de transcrição nuclear, em especial o NF-κB. Assim, o fator de transcrição é translocado para o núcleo e promovem a síntese de citocinas pró inflamatórias (KONG, 2022). Dentre as ações associadas à ativação do TLR pode-se citar a produção pelos macrófagos dos interferons de tipo I, a produção de citocinas inflamatórias como IL-6, IL-12 e o fator de necrose tumoral alpha (TNF-α). Além disso, as células fagocíticas (macrófagos, monócitos e células dendríticas) apresentam os antígenos de LDLox para linfócitos CD4+, estímulo este que aliado à presença de citocinas contribui para sua ativação e aumento da resposta inflamatória (DUAN, 2022).

Os receptores para padrões moleculares do tipo Nod (NLR) também exercem função na fisiopatologia da aterosclerose, uma vez que os cristais de colesterol no interior do macrófago, após a endocitose de LDLox, se ligam a este receptor citosólico desencadeando a via de sinalização que gera a produção da citocina inflamatória IL-1β (WOLF, 2019). Estes receptores são associados à um sistema conhecido como inflamassoma que desempenha papel central na resposta imune inata realizando a produção de outras citocinas inflamatórias tais como IL-18 e IL-33, com a função de sinalizar ao sistema imune a remoção de patógenos ou, no caso da aterosclerose para células danificadas (ZHANG, 2021).

Além destas vias principais, existem outros receptores associados à inflamação na aterosclerose, por exemplo a proteína Notch a qual não possui interação com antígenos da LDLox, mas aumenta a atividade inflamatória de macrófagos contribuindo para a secreção de outras citocinas inflamatórias como IL-6 e ativação do estado inflamatório dos macrófagos (KONG, 2022). Estes mecanismos descrevem a ativação clássica (M1) dos macrófagos os quais apresentam antígenos da LDLox para os linfócitos T $CD4^+$ **(Figura 1).** Na presença das citocinas inflamatórias mencionadas, estes sinais causam a ativação do linfócito em um estado inflamatório (Th1) que contribui para o aumento da inflamação no ateroma principalmente pela síntese de GM-CSF e IFN-γ que têm como ações principais o aumento de atividade inflamatória dos macrófagos, indução de expressão de moléculas de adesão no endotélio (VCAM-1 e ICAM) e progressão da lesão aterosclerótica (CHEN, 2023).

Ademais, a resposta imune na aterosclerose também possui um caráter autoimune uma vez que são identificados anticorpos contra antígenos próprios, como partes da LDLox, produzidos pelos linfócitos B que contribuem para a hipótese inflamatória da LDL (KOBIYAMA, 2018). Ademais, o papel das células B na aterosclerose é complexo e depende do seu subtipo celular, as células do subtipo B1a e B1b produzem anticorpos da classe IgM para a LDLox o que reduz a endocitose por macrófagos e constitui um efeito ateroprotetor, entretanto, a diferenciação de células B para o subtipo B2 devido ativação por células T induz a produção de autoanticorpos da classe IgG que aumentam a endocitose de LDLox e constituem uma ação aterogênica contribuindo para a progressão da doença (Srikakulapu, 2016) .

Figura 1 – Polarização de células T



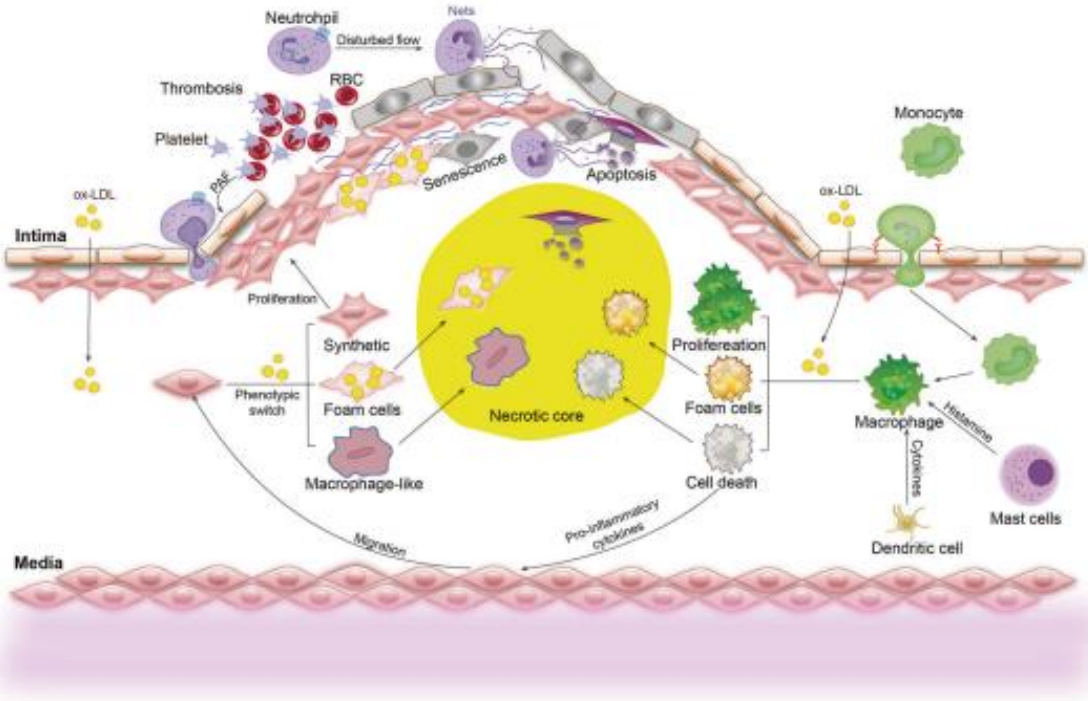
Fonte: WOLF, 2019

Devido ao processo inflamatório intensificado e excesso de conteúdo lipídico, as células fagocíticas iniciam um processo de necrose e extravasam seu conteúdo para o espaço extracelular formando o núcleo da placa de ateroma que, posteriormente, será recoberto por células musculares lisas e fibroblastos que secretam matriz extracelular estabilizando a placa aterosclerótica (Libby, 2019).

Dada a natureza inflamatória da aterosclerose, as plaquetas também contribuem para o surgimento de complicações na aterosclerose uma vez que estes fragmentos celulares se ligam ao endotélio lesado pelo ateroma através de moléculas de adesão, entre elas P-selectina, VCAM-1 e ICAM, iniciando assim o processo de agregação plaquetária e formação de coágulos, os quais podem ocluir o vaso sanguíneo em que se encontra o ateroma ou outro vaso menos calibroso (LINDEMANN, 2007). Além disso, as plaquetas possuem interação com a atividade de macrófagos transferindo parte das partículas de

LDL para as células espumosas em formação e produzindo o fator de agregação plaquetária para ligação das células imunes ao endotélio (KONG, 2022) **(Figura 2)**.

Figura 2 – Progressão da aterosclerose



Fonte: Kong, 2022

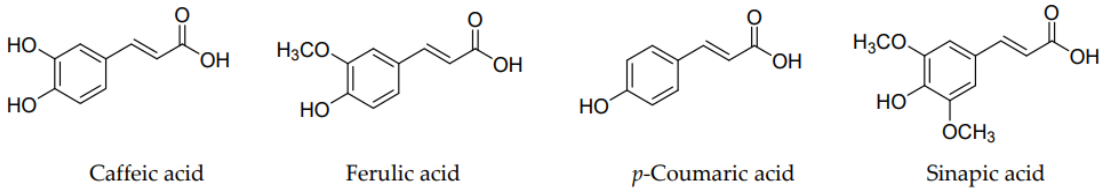
5. Compostos fenólicos e ação biológica

Considerando os diversos fatores envolvidos no início e progressão da aterosclerose, a mitigação do processo inflamatório de baixa intensidade representa um fator importante para atenuar esse processo, contribuindo também para a prevenção de outras doenças cardiovasculares. Entretanto, o uso de medicamentos anti-inflamatórios representa um risco significativo à saúde. Um exemplo é o desenvolvimento de úlceras gástricas associados aos anti-inflamatórios não esteroidais, que inibem a produção de muco protetor no estômago devido à inibição da enzima ciclooxigenase. Além disso, esses medicamentos favorecem a formação de espécies reativas de oxigênio no interior da mitocôndria, aumentando o estresse oxidativo (BINDU, 2020).

Dessa forma, a inclusão de dietas ricas em alimentos vegetais contendo compostos bioativos representa uma forma alternativa para mitigar a resposta inflamatória de baixa intensidade observada na fisiopatologia da aterosclerose. Estes compostos podem atuar sobre a expressão de genes associados à fisiopatologia de doenças através de mecanismos epigenéticos, modulação de fatores de transcrição, modulação de vias de sinalização ou vias metabólicas. Assim, a compreensão de seus mecanismos de ação pode contribuir para a indicação de dietas específicas à prevenção de cada patologia (MIERZIAK, 2021).

Diversas são as classes de compostos bioativos, entre eles os compostos fenólicos, carotenoides, terpenoides, entre outros. Os compostos fenólicos são metabólitos secundários de vegetais e as principais classes representantes são os ácidos fenólicos e os flavonoides. Os ácidos fenólicos apresentam um anel aromático ligado a um grupo funcional carboxila e são classificados em ácidos benzoicos (C6-C1) e hidroxicinâmicos (C6-C3) (**Figura 3**).

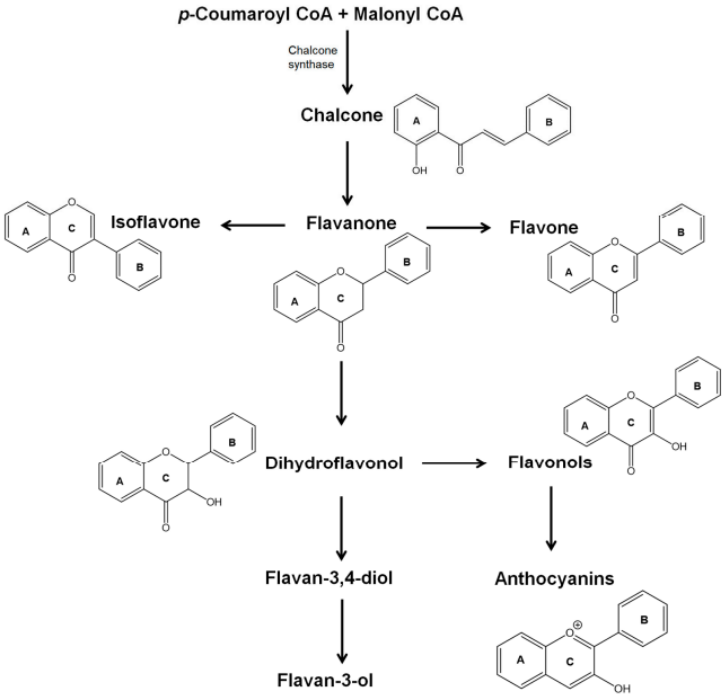
Figura 3 - Derivados de ácidos Hidroxicinâmico



Fonte: SOVA, 2020

Os flavonoides possuem como estrutura básica dois anéis fenólicos unidos por três átomos de carbonos (C6-C3-C6) e são classificados em seis subgrupos (**Figura 4**), entre elas as flavonas, isoflavonas, flavonóis, flavanonas, flavan-3-ol e antocianidinas, geralmente glicosilados a mono e dissacarídeos. (TSAO, 2010).

Figura 4 - Estrutura geral de flavonoides



Fonte: Dias, 2021

As atividades biológicas dos compostos fenólicos são amplamente estudadas, e sua diversidade de estruturas e classes trazem características únicas de biodisponibilidade e bioatividade. Há diversas revisões que descrevem e discutem os mecanismos de ação anti-inflamatória dos flavonoides, devido à sua capacidade de modular a expressão de citocinas pró-inflamatórias e fatores de transcrição associados com a sua síntese. (Shahidi et al., 2018; Liu et al., 2023). Os compostos fenólicos são os principais responsáveis pela ação antioxidante e anti-inflamatória, por exemplo, da dieta mediterrânea, caracterizada por alimentos como azeite de oliva, frutas e grãos (NANI, 2021).

A ação anti-inflamatória dos compostos fenólicos está associada a mitigação da via NF-kB, e inibição de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1, IL-6 e TNF-α, e de moléculas de adesão em células endoteliais como a VCAM-1 e MCP-1. Além disso, os compostos fenólicos reduzem a atividade das isoformas NOX-2 e NOX-4 da proteína NADPH oxidase, protegendo a LDL do processo oxidativo (NANI, 2021). Outro efeito dos compostos fenólicos é a sua capacidade de reduzir a agregação plaquetária por mecanismos anti-inflamatórios e pela inibição de proteínas vasculares de adesão (SHIRAZI-TEHRANI, 2022).

Além da dieta mediterrânea, as frutas cítricas são fontes importantes de compostos fenólicos na dieta alimentar, apresentando as duas principais classes, os flavonoides e os ácidos hidroxicinâmicos (KLIMCZAK, 2005), sendo as flavanonas uma classe quase exclusiva de frutos cítricos. A hesperidina e sua forma aglicona, hesperitina, destacam-se pela sua atividade em reduzir a síntese das citocinas IL-1, IL-6 e TNF-alfa, das quimiocinas VCAM-1 e ICAM-1, além de aumentar a produção de células CD4+ e CD8+ promovendo uma resposta imune mais imunocompetente (MILES, 2021); ou ainda a naringina e sua forma aglicona, naringenina, mostrando redução da expressão de VCAM-1 e MCP-1 (LEE, 2001), e TNF-alfa e IL-6 (SHARMA, 2011).

Outra ação anti-inflamatória observada pelo consumo de suco de laranja junto com uma dieta rica em carboidratos e gorduras foi o aumento de expressão da proteína de leucemia promielocítica (PML) em células mononucleares de sangue periférico. A PML está associada com a redução da atividade do inflamassoma e, por conseguinte, redução nas citocinas pró-inflamatórias IL-1β e IL-18 (CHAVES, 2017).

Além dos flavonóides, derivados do ácido hidroxicinâmico tais como o ácido cafeico, p-cumárico e ferúlico **(Figura 3**) são amplamente encontrados em frutas cítricas, maçã, hortaliças, café, entre outros, e apresentam ação antioxidante direta, neutralizando as espécies reativas de oxigênio e assim protegendo as macromoléculas do processo oxidativo, além de modular a expressão das enzimas do sistema antioxidante endógeno, tais como a superóxido dismutase, catalase e glutationa peroxidase (SOVA, 2020).

6. Polimorfismos de nucleotídeo único, marcadores inflamatórios e fenólicos

Apesar dos efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes dos fenólicos, é observado também que a resposta de cada indivíduo varia após o consumo de fenólicos, estando associados a diversos fatores, dentre eles os polimorfismos genéticos. Os polimorfismos de nucleotídeo único, do inglês “Single Nucleotide Polymorphism” ou SNP, são variações presentes na sequência de nucleotídeos do DNA que podem surgir durante o processo de replicação do material genético devido à erros das enzimas polimerases, diversas vezes são muito pequenos

tendo apenas um único nucleotídeo diferente da sequência nativa (PENEŞ, 2017).

Ressalta-se que apenas a alteração na sequência de nucleotídeos não é suficiente para considerá-la funcional. Assim, informações como sua localização ao longo da sequência do DNA e se a modificação poderá acarretar alterações na funcionalidade da proteína expressa ou no grau de expressão do gene são importantes pontos de estudo (FRANCO-GEDDA, 2025). Estas variantes genéticas podem ser encontradas em diversas regiões; aquelas presentes na região codificadora de um gene estão mais associados com alterações na função da proteína expressa, enquanto polimorfismos encontrados em regiões regulatórias, como no promotor do gene, estão mais associados com alterações, por exemplo, no grau de expressão gênica, no processamento do mRNA e sua estabilidade (ALBERT, 2011).

Mesmo que os SNPs não necessariamente afetam a função bioquímica da proteína, podem interferir na interação com medicamentos ou compostos bioativos da dieta (FRANCO-GEDDA, 2025). Devido à grande quantidade de SNPs catalogados foi criado um banco de dados com número de registro para cada polimorfismo conferindo a cada variação um número de registro acompanhado das letras “rs” (COMINETTI, 2017). Por exemplo, o código rs1800629 diz respeito à substituição de uma guanina por uma adenina na posição -308 do gene que codifica o TNF-α (YU, 2021). Este banco de dados pode ser consultado no site da *National Library of Medicine* a partir do link dbSNP (single nucleotide polymorphism database), (COMINETTI, 2017).

Com base nos principais alvos moleculares associados com a aterosclerose e alvos de ação dos compostos fenólicos foi elaborada uma tabela organizando estes genes, os principais SNPs identificados, sua ação fisiológica, e o efeito observado (**Tabela 1)**. Apesar do processo aterosclerótico ser multifatorial e de mecanismo complexo, ressalta-se que a busca foi concentrada em SNPs relacionados ao processo inflamatório, o que também poderia ser importante ao desenvolvimento e progressão de outras doenças cardiometabólicas.

Entre os genes encontrados, destaca-se uma grande quantidade de pesquisas que focam em genes pró-inflamatórios, incluindo as interleucinas IL-1β, IL6, IL-8 e TNF-α, esta última apresenta diversos polimorfismos funcionais.

Além desses, também foi relatada o polimorfismo no gene de uma citocina com ação anti-inflamatória, a IL-10 (Tabela 1). Estudos, como Bobe *et. al.* (2011), demonstraram que os polimorfismos presentes nos genes dessas interleucinas estão associados a diferentes respostas ao consumo de compostos fenólicos durante a progressão do câncer de colorretal. No entanto, não foram encontrados estudos que realizem uma comparação semelhante no contexto da progressão da aterosclerose, ainda que estas citocinas estejam correlacionadas com a resposta inflamatória de sua fisiopatologia.

Outros polimorfismos foram encontrados em genes relacionados à adesão celular como as quimiocinas ICAM e MCP-1 (Popović, 2016, Posadas-Sanchez, 2024), responsáveis por recrutar células da circulação sanguínea para atuar na progressão da placa de ateroma. Nestes SNPs foram observadas alterações na expressão gênica que podem afetar o grau da resposta inflamatória, além disso, diversos efeitos dos compostos fenólicos estão associados a modulação expressão de tais quimiocinas (MILES, 2021).

Há ainda estudos que demonstram a importância de SNPs em proteínas da fase aguda da inflamação como a Proteína C-reativa (SHEN, 2009), associada também a fisiopatologia da aterosclerose. Entretanto, tanto para este caso quanto para as citocinas e quimiocinas mencionadas não foram encontrados estudos que relacionam tais polimorfismos ao consumo de fenólicos em um modelo de aterosclerose.

Há ainda aqueles polimorfismos que não se encontram em genes da resposta inflamatória, porém foram observadas alterações relevantes para o presente estudo. A exemplo, Hall *et. al.* (2005) encontrou um alterações nos níveis séricos da quimiocina VCAM-1 em mulheres com polimorfismos dos receptores de estrógenos após o consumo tanto de isoflavonas quanto de placebo.

Outros estudos demonstram como os SNPs afetam a expressão de marcadores não diretamente associados com a progressão da aterosclerose, mas relevantes para desdobramentos da doença, como é o caso do SNP encontrado no gene para o fibrinogênio. A alteração rs180070 foi relacionada ao aumento de sua expressão e associação com o aumento do risco de doença coronariana (Papageorgiou, 2017). Outro exemplo é a enzima Paraoxonase, um indicador do estado oxidativo e inflamatório da HDL e um marcador utilizado para

determinar a susceptibilidade à aterosclerose. Deste, três polimorfismos foram associados com aumento dos níveis séricos de HDL e redução do índice aterogênico arterial.

Por fim o estudo Miller *et. al.* (2010) observaram maiores efeitos positivos dos fenólicos para a saúde arterial em indivíduos com SNP no gene para codificação da enzima responsável pela metabolização de fase 2 destes compostos, a COMT (Catecol Orto Metil Transferase).

Tabela 1 - Potenciais genes e seus polimorfismos associados com a fisiopatologia da aterosclerose e compostos fenólicos

Gene	Fisiologia	código do SNP	Efeito	Referência
IL-1β	Citocina pró inflamatória	rs16944	Redução do risco de câncer de colorretal concomitante ao consumo de flavonóis quando comparado com grupo sem polimorfismo	Bobe, 2011
IL-6	Citocina pró inflamatória	rs1800795	Redução do risco de câncer de colorretal concomitante ao consumo de flavonóis quando comparado com grupo sem polimorfismo	Bobe, 2011
IL-8	Citocina pró inflamatória	rs4073	SNP foi associado com aumento do risco de doença coronariana em um estudo com população chinesa	Zhang, 2018

Gene	Fisiologia	código do SNP	Efeito	Referência
Cont. tabela 1				
IL-10	Citocina anti-inflamatória	rs1800871	Redução do risco de câncer de colorretal concomitante ao consumo de flavonóis quando comparado com grupo sem polimorfismo	Bobe, 2011
IL-10		rs1800872	Redução do risco de câncer de colorretal concomitante ao consumo de flavonóis quando comparado com grupo sem SNP	Bobe, 2011
TNF-α	Citocina pró-inflamatória	rs1800629	Portadores do polimorfismo têm maiores níveis séricos desta citocina	Yu, 2020

Gene	Fisiologia	código do SNP	Efeito	Referência
Cont. tabela 1				
TNF-α		rs1800610	Portadores do polimorfismo têm maiores níveis séricos desta citocina	Yu, 2020
TNF-α		rs1799724	Redução dos níveis séricos de IL-12 e aumento dos de sVCAM	Oki, 2017
TNF-α		rs1799964	Indivíduos portadores possuíam maior IMC que os demais	Oki, 2017
TNF-α	Citocina pró-inflamatória	rs1800629	Maiores níveis séricos da proteína C-reativa e menores de ácidos graxos mono insaturados no plasma	Oki, 2017

Gene	Fisiologia	código do SNP	Efeito	Referência
Cont. tabela 1				
TNF-α		rs361525	Maiores níveis séricos de citocinas inflamatórias (IL-6, IL-10, TNF-α e IL-1β)	Oki, 2017
CRP	Proteína presente na fase aguda da resposta inflamatória e um dos principais indicadores deste processo	rs3091244	SNP influencia diretamente o grau de expressão da proteína além de ter sido associado com aumento da expressão de IL-6	SHEN, 2009

Gene	Fisiologia	código do SNP	Efeito	Referência
Cont. tabela 1				
ICAM-1	Molécula de adesão para recrutamento de leucócitos do sangue	rs5498	SNP levou à um aumento da expressão de ICAM e aumento da espessura da parede arterial na carótida	Popović, 2016
MCP-1	Quimiocina específica para o recrutamento de monócitos da circulação sanguínea, associada com a formação e desestabilização da placa de ateroma	rs1024611	SNP foi associado com maiores níveis de MCP-1 estando associado com o aumento do risco de doença arterial coronariana. O consumo de fenólicos possui grande impacto na sua atividade	Posadas-Sanchez, 2024

Gene	Fisiologia	código do SNP	Efeito	Referência
Cont. tabela 1				
PON1	Enzima hidrolítica que interage com a HDL sérica sendo um indicador do estado antioxidante e anti-inflamatório bem como um sinal preditivo da aterosclerose	rs854571 rs854572	Níveis séricos de HDL estavam maiores após o consumo de polifenólicos para os portadores do SNP	Rizzi, 2016
PON1		rs854551	Redução do índice aterogênico no plasma de indivíduos com SNP	Rizzi, 2016

Gene	Fisiologia	código do SNP	Efeito	Referência
Cont. tabela 1				
ER	Receptor para hormônios estrogênios que ativa a replicação celular		Modula a expressão da proteína VCAM-1 concomitante ao consumo de compostos fenólicos, em especial as isoflavonas	Hall,2005
Fibrinogênio	Proteína associada com a formação de coágulos sanguíneos após agregação plaquetária.	rs180070	Aumento dos níveis séricos de fibrinogênio e IL-6. Maiores níveis séricos de fibrinogênio foram associados com maior risco de doença coronariana, aumento do estado inflamatório e desenvolvimento de coagulopatias	Papageorgiou, 2017

Gene	Fisiologia	código do SNP	Efeito	Referência
Cont. tabela 1				
COMT	Metabolização de fenólicos pela orto metilação de catecóis	rs4680	Redução da rigidez na parede das artérias concomitante ao consumo de chá verde	Miller, 2010

COMT: Cathecol Ortho Methyltransferase: Interleukin, TNF: Tumor Necrosis Factor alphaα; ICAM-1: Intracellular Adhesion Molecule 1, VCAM: Vascular Cellular Adhesion Molecule; ER: Estrogen receptor; PON1: Paroxonase 1; MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein; CRP: C-Reactive Protein;

7. Conclusão

As doenças cardiovasculares, especialmente aquelas associadas à aterosclerose, permanecem entre as principais causas de mortalidade no mundo, sendo influenciadas por múltiplos fatores metabólicos, inflamatórios e genéticos. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi identificar polimorfismos genéticos em genes que possam influenciar na ação dos compostos fenólicos presentes na alimentação, contribuindo, assim, para o desenvolvimento de estratégias de prevenção mais personalizadas do ponto de vista nutrigenômico.

Diversos SNPs com impacto funcional foram mapeados como IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-10, CRP entre outros, que influenciam a resposta inflamatória sistêmica e local, diretamente envolvida na formação e progressão da placa aterosclerótica. Ademais foram identificados outros SNPs presentes em quimiocinas de adesão celular como ICAM-1 e MCP-1 principalmente relacionados ao seu grau de expressão, e diretamente associado com a migração de células imunes para o foco inflamatório, no caso, a placa aterosclerótica. A relevância destes SNPs também está associada ao fato de que grande parte dos efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios dos compostos fenólicos está ligada à redução da expressão de citocinas, quimiocinas e outros marcadores inflamatórios, assim, variantes genéticas podem representar um forte interferente nesta ação preventiva.

Com base no nosso levantamento, é possível planejar ensaios clínicos que utilizem esses alvos moleculares e estudar o efeito dos SNPs e a ação dos compostos fenólicos na saúde cardiovascular, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias dietéticas personalizadas que relacionem tais polimorfismos genéticos ao consumo de compostos fenólicos e seu impacto na progressão ou mitigação da aterosclerose.

8. Referências

1. Organização Pan-Americana de Saúde; 09-12-2020; https://www.paho.org/pt/noticias/9-12-2020-oms-revela-principais-causas-morte-e-incapacidade-em-todo-mundo-entre-2000-e ; Acesso em 22/10/2024

2. World Health Organization; 07-08-2024; https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death; Acesso em 04-12-2024.

3. Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo; https://www.saude.sp.gov.br/ses/noticias/2013/maio/doencas-isquemicas-do-coracao-sao-as-principais-causas-de-morte-em-sp; Acesso em 04-12-2024.

4. DIDAC, M. CASTELBLANCO, E. ALONSO, N. Cholesterol and Inflammation in Atherosclerosis: An Immune-Metabolic Hypothesis. Nutrients 2020, 12, 2444;

5. FALK, E. **Pathogenesis of Atherosclerosis.** J. Am. Coll. Cardiol. 2006 Apr 18;47(8 Suppl):C7-12.

6. FEINGOLD, K. R. GRUNFELD, C. **Introduction to Lipids and Lipoproteins.** NCBI Bookshelf. June 10 2015.

7. LECHNER, K. *et. al.* **Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors.** European Journal of Preventive Cardiology 2020, Vol. 27(4) 394–406

8. DIDAC, M. CASTELBLANCO, E. ALONSO, N. **Cholesterol and Inflammation in Atherosclerosis: An Immune-Metabolic Hypothesis.** Nutrients 2020, 12, 2444;

9. NANI, A. *et. al.* **Antioxidant and Anti-Inflammatory Potential of Polyphenols Contained in Mediterranean Diet in Obesity: Molecular Mechanisms.** Molecules 2021, 26, 985

10. KOBIYAMA, K. LEY, K. **Atherosclerosis: A Chronic Inflammatory Disease With an Autoimmune Component**. Circ Res. 2018 Oct 26;123(10):1118-1120.
11. WOLF, D. KLAUS, L. **Immunity and Inflammation in Atherosclerosis.** Circ Res. 2019; 124:315-327.
12. OUIMET, M. BARRETT, T. J. FISHER, E. A. **HDL and Reverse Cholesterol Transport: Basic Mechanisms and their Roles in Vascular Health and Disease.** Circ Res. 2019 May 10; 124(10): 1505–1518.
13. LIBBY, P. *et. al.* **Atherosclerosis.** Nat Rev Dis Primers 5, 56 (2019).
14. STANCU, C. SIMA, A. **Statins: mechanism of action and effects.** J.Cell.Mol.Med. Vol 5, No 4, 2001 pp. 378-387
15. TAI, F. W. MCALINDON, M. E. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract**. Clinical Medicine 2021 Vol 21, No 2: 131–4
16. PERGLIOZI JR. J. V. *et. al.* **Statins and muscle pain**. EXPERT REVIEW OF CLINICAL PHARMACOLOGY. 2020, VOL. 13, NO. 3, 299–310
17. SHAHIDI, F. YEO, J. **Bioactivities of Phenolics by Focusing on Suppression of Chronic Diseases: A Review.** Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 1573
18. LIU, W. *et. al.* **Phenolic metabolites as therapeutic in inflammation and neoplasms: Molecular pathways explaining their efficacy.** Pharmacological Research 193 (2023) 106812
19. TSAO, R. **Chemistry and Biochemistry of Dietary Polyphenols.** Nutrients 2010, 2, 1231-1246
20. DIAS, M.C.; Pinto, D.C.G.A.; Silva, A.M.S. **Plant Flavonoids: Chemical Characteristics and Biological Activity.** Molecules 2021, 26, 5377.
21. MILES, E. A. CALDER, P. C. **Effects of Citrus Fruit Juices and Their Bioactive Components on Inflammation and Immunity: A Narrative Review**. Front. Immunol. 2021 12 712608.
22. FRAGA, *et. al.* **Blood pressure and body fat % reduction is mainly related to flavanone phase II conjugates and minor extension by phenolic acid after long-term intake of orange juice†**. Food Funct., 2021, 12,11278

23. ALBERT, P.R. **What is a functional genetic polymorphism? Defining classes of functionality.** J Psychiatry Neurosci 2011;36(6):363-5
24. PIERZCHLIŃSKA, A.; *et. al.* **Genetic Polymorphisms in the HMGCR Gene and Associations with Cognitive Decline in Parkinson's Disease Patients.** Int. J. Mol. Sci. 2024, 25, 8964
25. MILLER, R. J. *et. al.* **The impact of the catechol-O-methyltransferase genotype on the acute responsiveness of vascular reactivity to a green tea extract.** British Journal of Nutrition (2011), 105, 1138–1144
26. FRAGA, *et. al.* **Association between Single Nucleotide Polymorphisms of SULT1A1, SULT1C4, ABCC2 and Phase II Flavanone Metabolites Excretion after Orange Juice Intake.** Nutrients 2022, 14, 3770.
27. EL-SOHEMY, A. *et. al.* **Coffee, CYP1A2 genotype and risk of myocardial infarction.** Genes Nutr (2007) 2:155–156 DOI 10.1007/s12263-007-0043-4
28. TSOUPRAS, A. LORDAN, R. ZABETAKIS, I. **Inflammation, not Cholesterol, Is a Cause of Chronic Disease.** Nutrients 2018, 10, 604;
29. GRADINARU, D. *et. al.* **Oxidized LDL and NO synthesis—Biomarkers of endothelial dysfunction and ageing.** Mechanisms of Ageing and Development, 151,2015, 101-113
30. KHATANA, C. *et. al.* **Mechanistic Insights into the Oxidized Low -Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis.** Oxidative Medicine and Cellular Longevity. Volume 2020, Article ID 5245308, 14 pages
31. KONG, P. *et. al.* **Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention.** Signal Transduction and Targeted Therapy (2022) 7:131.
32. DUAN, T. *et. al.* **Toll-Like Receptor Signaling and Its Role in Cell-Mediated Immunity**. Front. Immunol. 13:812774.
33. ZHANG, W. *et. al.* **Inflamammasomes and Fibrosis.** Front Immunol. 2021 Jun 11; 12:643149
34. CHEN, J. *et. al.* **The emerging role of Th1 cells in atherosclerosis and its implications for therapy**. Front. Immunol. 13:1079668

35. Frančula-Zaninović, S. Nola, I.A. **Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors**. Current Cardiology Reviews, 2018, 14, 153-163
36. SANTANA, T. M. *et. al.* **Effect of resveratrol supplementation on biomarkers associated with atherosclerosis in humans**. Complementary Therapies in Clinical Practice. Vol. 46, Feb 2022, 101491
37. SRIKAKULAPU, P. McNamara C. A. **B cells and atherosclerosis.** Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2017 May 1;312(5):H1060-H1067.
38. LINDEMANN, S. *et. al.* **Platelets, inflammation and atherosclerosis.** Journal of Thrombosis and Haemostasis, 5 (Suppl. 1): 203–211. Mar 2007
39. BINDU, S. MAZUMDER, S. BANDYOPADHYAY, U. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective.** Biochem Pharmacol. 2020 Oct; 180:114147
40. MIERZIAK, J. *et. al.* **Influence of the Bioactive Diet Components on the Gene Expression Regulation**. Nutrients 2021, 13, 3673
41. SHIRAZI-TEHRANI, E. *et. al.* **ncRNAs and polyphenols: new therapeutic strategies for hypertension.** 2022, VOL. 19, NO. 1, 575–587
42. KLIMCZAK, I. *et. al.* **Effect of storage on the content of polyphenols, vitamin C and the antioxidant activity of orange juices.** Journal of Food Composition and Analysis 20 (2007) 313–322
43. LEE, C. *et. al.* **Anti-Atherogenic Effect of Citrus Flavonoids, Naringin and Naringenin, Associated with Hepatic ACAT and Aortic VCAM-1 and MCP-1 in High Cholesterol-Fed Rabbits.** Biochem Biophys Res Commun. 2001 Jun 15;284(3):681-8.
44. SHARMA, A. K. *et. al*. **Up-regulation of PPARg, heat shock protein-27 and -72 by naringin attenuates insulin resistance, b-cell dysfunction, hepatic steatosis and kidney damage in a rat model of type 2 diabetes.** Brit J Nutr (2011) 106:1713–23.
45. SOVA, M. SASO, L. **Natural Sources, Pharmacokinetics, Biological Activities and Health Benefits of Hydroxycinnamic Acids and Their Metabolites.** Nutrients. 2020 Jul 23;12(8):2190.
46. FRANCO-GEDDA, L. P. HEIDOR, R. HORST, M. A**. Unraveling the interplay of genetic variants and epigenetic signatures in complex traits.** Advances in Genetics.

47. COMINETTI, C. HORST, M. A. ROGERO, M.M. **Brazilian Society for Food and Nutrition position statement: nutrigenetic tests.** Nutrire (2017) 42:10
48. PENEŞ, N. O. WEBER, B. PĂUN, S. D. **Role of genetic polymorphism in nutritional supplementation therapy in personalized medicine.** Rom J Morphol Embryol 2017, 58(1):53–58
49. CHAVES, *et. al.* **Proteomic Analysis of Peripheral Blood Mononuclear Cells after a High-Fat, High-Carbohydrate Meal with Orange Juice.** J. Proteome Res. 2017, 16, 4086-4092
50. BOBE, *et. al.* **Do Interleukin Polymorphisms Play a Role in the Prevention of Colorectal Adenoma Recurrence by Dietary Flavonols?** Eur J Cancer Prev. 2011 Mar;20(2):86-95.
51. ZHANG, S. GAO, Y. HUANG, J. **Interleukin-8 Gene –251 A/T (rs4073) Polymorphism and Coronary Artery Disease Risk: A Meta-Analysis.** Med Sci Monit, 2019; 25: 1645-1655
52. YU, S. *et. al.* **Correlation between TNF-α -308 and +489 Gene Polymorphism and Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases.** Biomed Res Int. 2021; 2021:6661281.
53. OKI, E. *et. al.* **Polymorphisms of the TNF-α gene interact with the plasma fatty acids on inflammatory biomarker profile: a population-based, cross sectional study in São Paulo, Brazil.** Brit. J. of Nut. (2017), 117, 1663-1673
54. HALL, W. L. *et. al.* **Soy-isoflavone-enriched foods and inflammatory biomarkers of cardiovascular disease risk in postmenopausal women: interactions with genotype and equol production** Am J Clin Nutr 2005;82:1260 – 8.
55. POPOVIC, D. *et. al.* **Polymorphism rs5498 of the ICAM-1 gene affects the progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus.** Lipids in Health and Disease (2016) 15:79
56. RIZZI, F. *et. al.* **Interaction between polyphenols intake and PON1 gene variants on markers of cardiovascular disease: a nutrigenetic observational study.** J Transl Med (2016) 14:186
57. PAPAGERGIOU, N. *et. al.* **Coronary Artery Atherosclerosis in Hypertensive Patients: The Role of Fibrinogen Genetic Variability.** Rev. Esp. Cardiol. 2017, 70 (1): 34-41

58. POSADAS-SÁNCHEZ, *et. al.* **MCP-1 rs1024611 Polymorphism, MCP-1 Concentrations, and Premature Coronary Artery Disease: Results of the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Mexican Study.** Biomedicines 2024, 12, 1292

59. SHEN, J. ORDOVAS, J. M. I**mpact of genetics and environmental factors on CRP levels and response to therapeutic agents.** Clin Chem. 2009 February ; 55(2): 256–264.

LOESER Marcos [M329904]
Digitally signed by LOESER Marcos [M329904]
Date: 2025.05.19 16:10:58 -03'00'

Data e assinatura do aluno

Documento assinado digitalmente
NEUZA MARIKO AYMOTO HASSIMOTTO
Data: 19/05/2025 10:15:23-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Data e assinatura da orientadora