NUTRIENTES E COMPOSTOS BIOATIVOS RETARDAM O ENVELHECIMENTO E AUMENTAM A EXPECTATIVA DE VIDA POR MECANISMOS EPIGENÉTICOS

Genômica Brasil, 1ª edição, de 10/04/2021 a 11/04/2021
ISBN dos Anais: 978-65-89908-01-2

LIMA; Victor Vincent Morais de [1], LIMA; Camila Soares Ferreira [2], OLIVEIRA; Kamila Nunes [3], MACÊDO; Levi Magalhães Gurgel [4], OLIVEIRA; Keciany Alves de [5]

RESUMO

RESUMO

Introdução: O envelhecimento é um processo natural dos organismos vivos que envolve o declínio funcional, o aumento da susceptibilidade às doenças crônicas e, por fim, à morte. Os mecanismos epigenéticos têm sido fortemente associados à modulação no processo de envelhecimento. Vários nutrientes e os compostos bioativos (CBA) funcionam como substratos ou cofatores para marcações epigenéticas, podendo modular ou reverter marcas epigenéticas no genoma. Além disso, a inflamação crônica e o estresse oxidativo são comuns ao envelhecimento. Nesse contexto, os CBA, como curcumina, quercetina, catequina e resveratrol destacam-se por seu efeito antioxidante e antiinflamatório, podendo atuar como intervenção nutricional anti-envelhecimento. **Objetivo**: Investigar os nutrientes e os compostos bioativos com efeitos benéficos no envelhecimento e seus mecanismos moleculares, contribuindo para a melhoria da saúde, redução do risco de doenças associadas ao envelhecimento e aumento da longevidade. **Método:** A revisão de literatura foi realizada pelos descritores: *phytochemicals, epigenetics, aging, quercetin, curcumin, catechins and resveratrol* nas bases de dados PubMed e Scielo. Foram incluídos os artigos disponíveis na íntegra, em inglês, e publicados entre 2015 a 2020. Estudos que não avaliam o efeito do nutriente ou CBA no envelhecimento, não estavam em português ou inglês, não tinha no título *aging* o u *epigenetics* ou com qualquer intervenção que não seja nutricional foram excluídos. **Resultados:** Dentre os nutrientes com papel no retardo do envelhecimento destacam-se as vitaminas do complexo B (folato, B6 e B12) e ácido oleico. As vitaminas do complexo B alteram a disponibilidade dos doadores de metila e a metilação do DNA, reduzindo as alterações relacionadas ao envelhecimento. O ácido oléico atua como antioxidante, protegendo o DNA mitocondrial contra o dano causado pelo processo de envelhecimento. O resveratrol possui ação no aumento da longevidade por sua propriedade anti-inflamatória de inibição do NF-κB (fator nuclear kappa B), diminuindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, o resveratrol pode promover ativação de SIRT-1, que mimetiza os efeitos da restrição calórica, aumenta a expressão de genes antioxidantes, inibe a atividade de histonas deacetilases (HDAC) e DNA metiltransferase (DNMT) e regula microRNA. A quercetina possui efeito anti-envelhecimento pela sua atividade anti-inflamatória, antioxidante via NRF2 (fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2), a modulação

[1] Universidade Estadual do Ceará, victor.vincent@aluno.uece.br
[2] Universidade Estadual do Ceará, cami.soares@aluno.uece.br
[3] Universidade Estadual do Ceará, kamila.nunes@aluno.uece.br
[4] Universidade Estadual do Ceará, magalhaes.macedo@aluno.uece.br
[5] Universidade Estadual do Ceará, keciany.oliveira@uece.br

de modificadores da cromatina como DNMT, HDAC, histonas acetiltransferases (HATs) e histonas metil-transferases (HMTs). A curcumina aumenta a longevidade por ativação de SIRT1, modificações epigenéticas pela inibição de HAT e HDAC, que estão relacionadas com seu efeito anti-câncer. Dentre as catequinas, a epigalocatequina-3-galato (EGCG) destaca-se pelos benefícios no envelhecimento saudável por meio das atividades modulatórias epigenéticas, como a inibição da DNMT e HAT, modificações de histona via histona desacetilase ou expressão de RNA não-codificante, além do seu efeito protetor contra os distúrbios relacionados ao envelhecimento por meio da sua atividade antioxidante e antiinflamatória. **Conclusão:** Os nutrientes e CBA podem modificar marcadores epigenéticos e melhorar o perfil inflamatório e a atividade antioxidante para promover retardo do envelhecimento, proteção contra as doenças associadas ao envelhecimento, aumento da expectativa de vida e melhora na qualidade de vida.

Palavras-chave: Compostos bioativos; Envelhecimento; Epigenética; Longevidade; Nutrientes.

ABSTRACT

Introduction: Aging is a natural process of living organisms that involves functional decline, increased susceptibility to chronic diseases and, finally, death. Epigenetic mechanisms have been strongly associated with modulation in the aging process. Various nutrients and bioactive compounds (CBA) function as substrates or cofactors for epigenetic markings, being able to modulate or reverse epigenetic marks in the genome. In addition, chronic inflammation and oxidative stress are common with aging. In this context, CBAs, such as curcumin, quercetin, catechin and resveratrol, stand out for their antioxidant and anti-inflammatory effect, and can act as an anti-aging nutritional intervention. **Objective**: To investigate nutrients and bioactive compounds with beneficial effects on aging and their molecular mechanisms, contributing to improving health, reducing the risk of diseases associated with aging and increasing longevity. **Method**: The literature review was performed by the descriptors: phytochemicals, epigenetics, aging, quercetin, curcumin, catechins and resveratrol in the PubMed and Scielo databases. Articles available in full, in English, and published between 2015 and 2020 were included. Studies that do not evaluate the effect of the nutrient or CBA on aging, were not in Portuguese or English, did not have the title aging or epigenetics or with any intervention that non-nutritional were excluded. **Results**: Among the nutrients that play a role in delaying aging, the B vitamins (folate, B6 and B12) and oleic acid stand out. The B-complex vitamins alter the availability of methyl donors and DNA methylation, reducing changes related to aging. Oleic acid acts as an antioxidant, protecting mitochondrial DNA from damage caused by the aging process. Resveratrol has an action in increasing longevity due to its anti-inflammatory property of inhibiting NF-κB (nuclear factor kappa B), decreasing the expression of pro-inflammatory cytokines. In addition, resveratrol can promote activation of SIRT-1, which mimics the effects of caloric restriction, increases the expression of antioxidant genes, inhibits the activity of histone deacetylases (HDAC) and DNA methyltransferase (DNMT) and regulates microRNA. Quercetin has an anti-aging effect due to its anti-inflammatory, antioxidant activity via NRF2 (nuclear factor erythroid 2 related to factor 2), modulation of chromatin modifiers such as DNMT, HDAC, histones acetyltransferases (HATs) and histones methyl transferases (HMTs). Curcumin increases longevity by activating SIRT1, epigenetic changes by inhibiting HAT and HDAC, which are related to its anti-cancer effect. Among catechins, epigallocatechin-3-gallate (EGCG) stands out for its benefits in healthy aging through epigenetic modulatory activities, such as the inhibition of DNMT and HAT, modifications of histone via histone deacetylase or expression of non-coding RNA, in addition to its protective effect against disorders related to aging through its antioxidant and anti-inflammatory activity. **Conclusion**: Nutrients and CBA can modify epigenetic markers and improve the inflammatory profile and antioxidant activity to promote delayed aging, protection against diseases associated with aging, increased life expectancy and improved quality of life.

Keywords: Bioactive compounds; Aging; Epigenetics; Longevity; Nutrients.

[1] Universidade Estadual do Ceará, victor.vincent@aluno.uece.br
[2] Universidade Estadual do Ceará, cami.soares@aluno.uece.br
[3] Universidade Estadual do Ceará, kamila.nunes@aluno.uece.br
[4] Universidade Estadual do Ceará, magalhaes.macedo@aluno.uece.br
[5] Universidade Estadual do Ceará, keciany.oliveira@uece.br

INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um fenômeno natural e multifatorial caracterizado pelo acúmulo de processos degenerativos causados por múltiplas alterações e danos em vias moleculares, que comprometem as funções das células e dos tecidos. Por isso, o envelhecimento é um fator de risco para as doenças não transmissíveis, incluindo doenças cardiovasculares, câncer, diabetes e doenças neurológicas (WAGNER et al., 2016). Dentre os mecanismos propostos que contribuem para o processo de envelhecimento e o desenvolvimento dessas doenças crônicas associadas à idade destacam-se o estresse oxidativo, a inflamação crônica e as alterações epigenéticas (SEN et al., 2016).

O estresse oxidativo é um dos principais mecanismos que limitam a longevidade e o envelhecimento saudável. As espécies reativas de oxigênio (ERO) são principalmente um subproduto do metabolismo do oxigênio e produção de trifosfato de adenosina (ATP). Quando ERO excede a capacidade antioxidante do organismo, como ocorre com exposição à radiação, dieta rica em gordura, açúcar, alimentos processados, tabagismo, consumo de álcool, medicamentos, poluição ou exposição a pesticidas, induzem estresse oxidativo, que está diretamente associado ao surgimento das doenças que limitam o envelhecimento saudável (VATNER et al., 2020). Este quadro induz ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-α (TNF-α), desenvolvendo um estado de inflamação crônica que está correlacionado com o envelhecimento (BEKTAS et al., 2018).

As alterações epigenéticas têm uma grande influência no processo de envelhecimento. A epigenética representa os mecanismos hereditários reversíveis que ocorrem sem qualquer alteração da sequência de DNA por meio de metilação de DNA, modificações de histonas e microRNA. Entretanto, determinadas modificações epigenéticas representam um mecanismo crucial das disfunções celulares observadas durante o envelhecimento (PAL et al., 2016).

Vários nutrientes e os compostos bioativos (CBA) funcionam como substratos ou cofatores para marcações epigenéticas, podendo modular ou reverter marcas epigenéticas no genoma. Além disso, os CBA, como curcumina, quercetina, catequina e resveratrol destacam-se por seu efeito antioxidante e antiinflamatório, podendo atuar como intervenção nutricional anti-envelhecimento (DATO et al., 2016; REDDY et al., 2018; PIGNATTI et al., 2020; YESSENKYZY et al., 2020). Assim, o objetivo desta revisão foi investigar os nutrientes e os compostos bioativos com efeitos benéficos no envelhecimento e seus mecanismos moleculares, contribuindo para a melhoria da saúde, redução do risco de doenças associadas ao envelhecimento e aumento da longevidade.

METODOLOGIA

A revisão integrativa de literatura foi composta por seis etapas: identificação do tema e elaboração da hipótese de pesquisa, escolha dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos, construção de um roteiro com as informações a serem extraídas dos estudos selecionados, avaliação dos estudos incluídos, interpretação dos resultados encontrados e apresentação da revisão.

A pergunta norteadora do estudo foi: Os nutrientes e os CBA são capazes de promover um envelhecimento saudável e aumentar a expectativa de vida? Com isso, a pesquisa foi realizada nos seguintes bancos de dados: Scielo e Medline (PUBMED), com os seguintes descritores: *phytochemicals, epigenetics, aging, quercetin, curcumin, catechins and resveratrol*. O descritor *aging* e *epigenetics* foram cruzados com cada descritor mencionado acima, usando a palavra "and". Os autores avaliaram independentemente o resumo de cada publicação. Os artigos originais ou de revisão, em português ou inglês, publicados nos últimos 5 anos (2015-2020) e desenvolvidos em modelos de envelhecimento *in vivo e in vitro* e pesquisa de envelhecimento com humanos expostos à intervenção nutricional com vitaminas do complexo B, ácido óleico, resveratrol, curcumina, quercetina e catequina foram incluídos.

[1] Universidade Estadual do Ceará, victor.vincent@aluno.uece.br
[2] Universidade Estadual do Ceará, cami.soares@aluno.uece.br
[3] Universidade Estadual do Ceará, kamila.nunes@aluno.uece.br
[4] Universidade Estadual do Ceará, magalhaes.macedo@aluno.uece.br
[5] Universidade Estadual do Ceará, keciany.oliveira@uece.br

Os critérios de exclusão do estudo foram: artigos que não avaliam o efeito do nutriente ou CBA no envelhecimento, artigos que não estavam em português ou inglês, estudos que não tinham no título *aging* ou *epigenetics* e artigos com qualquer intervenção que não seja nutricional. Os aspectos éticos foram contemplados, mantendo as idéias originais e conceitos dos autores pesquisados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 70 artigos nas bases de dados. 14 artigos foram selecionados após a remoção dos critérios de exclusão (n = 56). Dos nutrientes com efeitos benéficos no retardo do envelhecimento foram encontradas as vitaminas do complexo B, principalmente o folato (vitamina B9), a vitamina B6 e a vitamina B12, vitamina D, cálcio e o ácido graxo oléico, presente no azeite de oliva. Em relação aos compostos bioativos, o resveratrol, a quercetina, a curcumina e a epigalocatequina-3-galato (EGCG) destacam-se como intervenção nutricional anti-envelhecimento.

1. Efeito dos nutrientes no envelhecimento

Os nutrientes têm forte influência no envelhecimento saudável, com muitos componentes da dieta associados a um menor risco de doenças associadas ao envelhecimento e uma melhoria da qualidade de vida. O folato, por exemplo, é um doador de metila para a modulação epigenética da expressão gênica via metilação do DNA, prevenindo a instabilidade genômica. O fornecimento de nutrientes, incluindo selênio, vitamina B3, vitamina E, vitamina D e fosfato podem reduzir as alterações relacionadas ao envelhecimento (DATO et al., 2016).

A combinação das vitaminas B6, B9 e B12 com cálcio e vitamina D por 12 meses em idosos com níveis de homocisteína elevada foi associada com menor idade biológica por metilação nas ilhas CpG, (OBEID et al., 2018). Estudo anterior demonstrou que a ingestão diária dietética em centenários de alguns micronutrientes (zinco, cobre, selênio) manteve inalteradas as funções imunológicas, baixo grau de inflamação e preservou a atividade antioxidante (MOCCHEGGIANI et al., 2014).

A importância da ingestão alimentar na prevenção do câncer, uma das doenças associadas ao envelhecimento com maior incidência, é evidenciada na redução significativa no padrão de metilação de oito genes supressores de tumor comumente silenciados em pacientes com câncer de pulmão e mama que consumiam regularmente vegetais de folhas verdes, folato e multivitaminas (KHAN et al., 2016).

Evidências em modelos celulares, animais e humanos demonstram que o azeite de oliva dietético, particularmente azeite de oliva extra-virgem e virgem, produzem vários efeitos benéficos em processos relacionados ao envelhecimento devido ao alto teor de ácido graxo monoinsaturado e compostos fenólicos. O azeite de oliva promove proteção do DNA mitocondrial e nuclear contra o dano induzido por estresse oxidativo que pode ser exercido diretamente pelos antioxidantes contidos na sua composição. Esta ação é potencializada pelo aumento da capacidade antioxidante endógena, resultando na atenuação do aumento da peroxidação lipídica relacionado ao envelhecimento (FERNÁNDEZ DEL RÍO et al., 2016).

1.2 Efeito dos compostos bioativos no envelhecimento

1.2.1 Resveratrol

O resveratrol é um composto fenólico encontrado principalmente na casca de uvas roxas que exibe propriedades antioxidante, antiinflamatória e anti-câncer. Essa molécula tem demonstrado eficácia na redução dos fatores de risco associados a doenças relacionadas à idade e na promoção da longevidade devido principalmente à ativação da enzima SIRT-1, que mimetiza os efeitos da restrição calórica, estimulando genes anti-envelhecimento, como as enzimas antioxidantes, reparo

[1] Universidade Estadual do Ceará, victor.vincent@aluno.uece.br
[2] Universidade Estadual do Ceará, cami.soares@aluno.uece.br
[3] Universidade Estadual do Ceará, kamila.nunes@aluno.uece.br
[4] Universidade Estadual do Ceará, magalhaes.macedo@aluno.uece.br
[5] Universidade Estadual do Ceará, keciany.oliveira@uece.br

do DNA e autofagia (PIGNATTI et al., 2020; COSTA et al., 2019).

Outros fatores contribuem com seu efeito antioxidante no retardo do envelhecimento, o resveratrol protege as células contra a peroxidação lipídica, aumenta a expressão de enzimas antioxidantes e estimula o NRF2 (fator nuclear fator 2 relacionado ao eritroide) (PYO et al., 2020). De forma semelhante, estudo realizado com suplementação de resveratrol em pacientes com doença de Alzheimer aumentou a expressão de genes que codificam antioxidantes (catalase, superóxido dismutase 1, glutationa S-transferase zeta 1) e fatores anti-envelhecimento (sirtuina 1 e sirtuina 3) (COSÍN-TOMÀS et al., 2019).

Somado a isso, o resveratrol pode melhorar a longevidade por ativação da quinase ativada por AMP (AMPK) com consequente inibição do fator nuclear kappa B (NF-κB) e redução da expressão de citocinas inflamatórias (LIU et al., 2018). Esse potencial antiinflamatório do resveratrol também ocorre por redução da expressão da ciclooxigenase-2/prostaglandina E2 e da citocina pró-inflamatória, incluindo metaloproteinases da matriz (MMP) -1 e 9 e interleucina-8, mediadores centrais de vários processos condições inflamatórias e envelhecimento (SHIN et al., 2020).

Além disso, o aumento da longevidade estimulado pelo resveratrol pode ocorrer por mecanismos epigenéticos, pois inibe a atividade de histonas deacetilases (HDAC) e DNA metiltransferase (DNMT), regula microRNA e promove a sobrevivência celular regulando negativamente o supressor de tumor p53 (DANIEL et al., 2015).

1.2.2 Quercetina

Outro polifenol amplamente investigado é a quercetina, representando um dos mais abundantes em diferentes fontes vegetais, tais como cebola e frutas cítricas. A quercetina tem sido extensamente investigada no contexto de suas atividades antienvelhecimento, neuroprotetoras e anticâncer, incluindo o potencial de modulação epigenética (YESSENKYZY et al., 2020).

No estudo recente conduzido por Sundaram e colaboradores (2019), descobriu-se que a quercetina é capaz de desencadear a modulação de modificadores da cromatina como DNMT, HDAC, histonas acetiltransferases (HATs) e histonas metil-transferases (HMTs). A quercetina possui atividade desmetiladora de DNA junto com a inibição de HDAC, resultando em aumento da apoptose (KEDHARI et al., 2019). A quercetina também mostrou ativação de SIRT1 em vários modelos pré-clínicos (KHAN et al., 2016), um alvo epigenético no envelhecimento.

Os polifenóis, como a quercetina, demonstraram capacidade de modular a cascata inflamatória, contribuindo assim para a resiliência ao envelhecimento e predisposição para doenças relacionadas com a idade (YESSENKYZY et al., 2020). O tratamento com quercetina inibiu a expressão gênica pró-inflamatória, como proteína induzível por interferon-gama 10 e proteína inflamatória de macrófago 2 (PARK et al., 2017). Em estudos recentes usando linhas de células tumorais, a quercetina e o resveratrol suprimiram o NF-κB via de resposta inflamatória e expressão reduzida de miRNA155 (LANÇON et al., 2019; TILI et al., 2016).

Assim como a atividade antiinflamatória, vale ressaltar a atividade antioxidante significativa da quercetina, reduzindo o dano oxidativo por neutralização das EROs (COSTA et al., 2019). Além desse efeito antioxidante direto, a quercetina também pode atuar estimulando as defesas celulares contra o estresse oxidativo por duas formas: indução de NRF2 e a indução da enzima antioxidante/antiinflamatória paraoxonase 2 (PON2) (COSTA et al., 2016).

1.2.3 Curcumina

A curcumina é o composto bioativo isolado da *Curcuma Longa* e apresenta várias propriedades protetoras e terapêuticas contra o envelhecimento acelerado e o surgimento de doenças, incluindo antiinflamatória, antioxidante, antiproliferativo, anti-aterosclerose e anti-artrite (REDDY et al., 2018; PIGNATTI et al., 2020). Estudo avaliando a suplementação de curcumina por 12 semanas em adultos entre 45 - 74 anos comprovou a melhora da função endotelial, aumentando a biodisponibilidade do óxido nítrico vascular e reduzindo o estresse oxidativo e o risco de doença

[1] Universidade Estadual do Ceará, victor.vincent@aluno.uece.br
[2] Universidade Estadual do Ceará, cami.soares@aluno.uece.br
[3] Universidade Estadual do Ceará, kamila.nunes@aluno.uece.br
[4] Universidade Estadual do Ceará, magalhaes.macedo@aluno.uece.br
[5] Universidade Estadual do Ceará, keciany.oliveira@uece.br

cardiovasculares (SANTOS-PARKER et al., 2017). A curcumina pode prevenir a apoptose de condrócitos e suprimir a liberação de citocinas inflamatórias em condrócitos por bloqueio da ativação do NF-κB, evitando a fosforilação do IKK e translocação da subunidade p65 dos complexos NF-κB para o núcleo, sendo um candidato potencial para o tratamento da osteoartrite (CHIN et al., 2016).

Assim como o resveratrol, a curcumina aumenta a longevidade por ativação de SIRT1 e consequente desacetilação de histonas. A acetilação da histona resulta em estado de cromatina aberto e maior acesso ao DNA pelos fatores de transcrição, levando a instabilidade do genoma (YU et al., 2019). A combinação de quercetina e curcumina foi eficaz na supressão de DNMT, resultando em hipometilação global, restaurando os níveis de proteína e RNAm do receptor de andrógeno e induzindo a apoptose em células cancerosas (YESSENKYZY et al., 2020).

As atividades biológicas anti-envelhecimento e anticâncer da curcumina por modificações epigenéticas foram demonstradas por Khan et al., (2016), porém além de inibir a HAT, a curcumina inibiu a HDAC. Embora as ações de HAT e HDAC sejam antagônicas, foi demonstrado que ambas estão relacionadas com o câncer. O papel da inibição tanto de HDAC quanto HAT, leva à supressão do crescimento do tumor pela curcumina (KHAN et al., 2016).

1.2.4 Catequina

A catequina é um composto bioativo do grupo dos polifenóis presente no chá verde (*Camellia sinensis*). Dentre os tipos de catequina destaca-se a epigalocatequina-3-galato (EGCG), representando 50-80% do total de catequinas no chá verde. Também é considerado o principal contribuinte para os vários benefícios do chá verde para o envelhecimento saudável (PRASANTH et al., 2019).

Da mesma forma que a curcumina, a EGCG possui múltiplas atividades modulatórias epigenéticas, como a inibição da DNMT e HAT, modificações de histona via histona desacetilase ou expressão de RNA não-codificante. Essa modulação permite sua atuação como antiproliferativo, pró-apotótico e antimetastático em múltiplas células cancerosas (DANIEL et al., 2015; KHAN et al., 2016). Em camundongos envelhecidos por meio da regulação positiva da troponina cardíaca I, o EGCG pode melhorar a função diastólica cardíaca pela modificação da acetilação das histonas, podendo contribuir para a prevenção da disfunção cardíaca diastólica em populações envelhecidas (PAN et al., 2017).

Outra atividade importante da EGCG é o seu efeito protetor contra os distúrbios relacionados ao envelhecimento, como as doenças cardiovasculares e neurodegenerativas por meio da sua atividade antioxidante e antiinflamatória (PRASANTH et al., 2019). Em modelo de envelhecimento com *Caenorhabditis elegans*, a EGCG foi capaz de estender a vida útil mediada por ativação de AMPK, que por sua vez ativa NAD+ seguido por SIR-2.1 (ortólogo do gene SIRT) e fator de transcrição DAF-16 (ortólogo do gene FOXO), que ativa muitos fatores antioxidantes. Esse mecanismo além de fornecer proteção contra o dano oxidativo e inflamatório crônico, estimula a autofagia que auxilia na remoção de componentes celulares danificados acumulados durante o envelhecimento celular (XIONG et al., 2018).

Yuan e colaboradores (2020) estudando os efeitos e mecanismos de uma alta dose de EGCG no prolongamento da vida de ratos obesos induzidos por dieta hiperlipídica demonstrou que o tratamento foi eficaz em aumentar o tempo médio de vida dos animais, melhorou a glicose e os lipídios séricos e reduziu a inflamação e o estresse oxidativo associado ao envelhecimento induzido pela obesidade. No fígado, o EGCG exerceu seus efeitos principalmente regulando a supressão do peróxido de hidrogênio e aumento significativo da expressão da proteína de FOXO1, SIRT-1, catalase, mas diminuiu significativamente os níveis de proteína NF-κB. Esses resultados indicam que o EGCG estende a expectativa de vida e pode promover um envelhecimento saudável.

CONCLUSÃO

[1] Universidade Estadual do Ceará, victor.vincent@aluno.uece.br
[2] Universidade Estadual do Ceará, cami.soares@aluno.uece.br
[3] Universidade Estadual do Ceará, kamila.nunes@aluno.uece.br
[4] Universidade Estadual do Ceará, magalhaes.macedo@aluno.uece.br
[5] Universidade Estadual do Ceará, keciany.oliveira@uece.br

Com isso, o presente trabalho conclui que tanto nutrientes, por exemplo vitaminas do complexo B, selênio, vitamina E, vitamina D e ácido oleico, quanto os compostos bioativos resveratrol, quercetina, curcumina e EGCG podem modular positivamente o epigenoma, por meio de metilação do DNA, acetilação de histonas ou microRNA, além de reduzir o estresse oxidativo e a inflamação, proporcionando muitos benefícios à saúde associados ao envelhecimento saudável, tais como proteção contra as doenças associadas ao envelhecimento (câncer, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas, etc), aumento da expectativa de vida e melhora da qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEKTAS, Arsun et al. Aging, inflammation and the environment. **Experimental gerontology**, v. 105, p. 10-18, 2018.

CHIN, Kok-Yong. The spice for joint inflammation: anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis. **Drug design, development and therapy**, v. 10, p. 3029, 2016.

COSÍN-TOMÀS, Marta et al. Role of resveratrol and selenium on oxidative stress and expression of antioxidant and anti-aging genes in immortalized lymphocytes from Alzheimer's disease patients. **Nutrients**, v. 11, n. 8, p. 1764, 2019.

COSTA, Dario et al. Genetic background, epigenetic factors and dietary interventions which influence human longevity. **Biogerontology**, v. 20, n. 5, p. 605-626, 2019.

COSTA, Lucio G. et al. Mechanisms of neuroprotection by quercetin: counteracting oxidative stress and more. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2016, 2016.

DANIEL, Michael; TOLLEFSBOL, Trygve O. Epigenetic linkage of aging, cancer and nutrition. **Journal of Experimental Biology**, v. 218, n. 1, p. 59-70, 2015.

DATO, Serena et al. The impact of nutrients on the aging rate: A complex interaction of demographic, environmental and genetic factors. **Mechanisms of ageing and development**, v. 154, p. 49-61, 2016.

FERNÁNDEZ DEL RÍO, Lucía et al. Olive oil and the hallmarks of aging. **Molecules**, v. 21, n. 2, p. 163, 2016.

KEDHARI SUNDARAM, Madhumitha et al. Quercetin modifies 5′ CpG promoter methylation and reactivates various tumor suppressor genes by modulating epigenetic marks in human cervical cancer cells. Journal of cellular biochemistry, v. 120, n. 10, p. 18357-18369, 2019.

LANÇON, Allan; MICHAILLE, Jean-Jacques; LATRUFFE, Norbert. Effects of dietary phytophenols on the expression of microRNAs involved in mammalian cell homeostasis. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 93, n. 13, p. 3155-3164, 2013.

LIU, Shan et al. Resveratrol reduces senescence-associated secretory phenotype by SIRT1/NF-κB pathway in gut of the annual fish Nothobranchius guentheri. Fish & shellfish immunology, v. 80, p. 473-479, 2018.

MOCCHEGIANI, Eugenio et al. Micronutrient–gene interactions related to inflammatory/immune response and antioxidant activity in ageing and inflammation. A systematic review. **Mechanisms of ageing and development**, v. 136, p. 29-49, 2014.

OBEID, R. et al. Effect of adding B-vitamins to vitamin D and calcium supplementation on CpG methylation of epigenetic aging markers. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 28, n. 4, p. 411-417, 2018.

PAL, Sangita; TYLER, Jessica K. Epigenetics and aging. Science advances, v. 2, n. 7, p. e1600584, 2016.

PAN, Bo et al. Epigallocatechin gallate reverses cTnI-low expression-induced age-related heart

[1] Universidade Estadual do Ceará, victor.vincent@aluno.uece.br
[2] Universidade Estadual do Ceará, cami.soares@aluno.uece.br
[3] Universidade Estadual do Ceará, kamila.nunes@aluno.uece.br
[4] Universidade Estadual do Ceará, magalhaes.macedo@aluno.uece.br
[5] Universidade Estadual do Ceará, keciany.oliveira@uece.br

diastolic dysfunction through histone acetylation modification. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 21, n. 10, p. 2481-2490, 2017.

PIGNATTI, Carla et al. Nutrients and Pathways that Regulate Health Span and Life Span. **Geriatrics**, v. 5, n. 4, p. 95, 2020.

PIGNATTI, Carla et al. Nutrients and Pathways that Regulate Health Span and Life Span. Geriatrics, v. 5, n. 4, p. 95, 2020.

PRASANTH, Mani Iyer et al. A review of the role of green tea (Camellia sinensis) in antiphotoaging, stress resistance, neuroprotection, and autophagy. **Nutrients**, v. 11, n. 2, p. 474, 2019.

PYO, In Soo et al. Mechanisms of Aging and the Preventive Effects of Resveratrol on Age-Related Diseases. **Molecules**, v. 25, n. 20, p. 4649, 2020.

REDDY, P. Hemachandra et al. Protective effects of Indian spice curcumin against amyloid-β in Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 61, n. 3, p. 843-866, 2018.

SANTOS-PARKER, Jessica R. et al. Curcumin supplementation improves vascular endothelial function in healthy middle-aged and older adults by increasing nitric oxide bioavailability and reducing oxidative stress. **Aging** (Albany NY), v. 9, n. 1, p. 187, 2017.

SEN, Payel et al. Epigenetic mechanisms of longevity and aging. **Cell**, v. 166, n. 4, p. 822-839, 2016.

SHIN, Jung-Won et al. Resveratrol inhibits particulate matter-induced inflammatory responses in human keratinocytes. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 10, p. 3446, 2020.

TILI, Esmerina; MICHAILLE, Jean-Jacques. Promiscuous effects of some phenolic natural products on inflammation at least in part arise from their ability to modulate the expression of global regulators, namely microRNAs. **Molecules**, v. 21, n. 9, p. 1263, 2016.

VATNER, Stephen F. et al. Healthful aging mediated by inhibition of oxidative stress. **Ageing Research Reviews**, p. 101194, 2020.

WAGNER, Karl-Heinz et al. Biomarkers of aging: from function to molecular biology. **Nutrients**, v. 8, n. 6, p. 338, 2016.

XIONG, Li-Gui et al. Epigallocatechin-3-gallate promotes healthy lifespan through mitohormesis during early-to-mid adulthood in Caenorhabditis elegans. **Redox biology**, v. 14, p. 305-315, 2018.

YESSENKYZY, Assylzhan et al. Polyphenols as caloric-restriction mimetics and autophagy inducers in aging research. **Nutrients**, v. 12, n. 5, p. 1344, 2020.

YU, Guixiang et al. The epigenetics of aging in invertebrates. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 18, p. 4535, 2019.

YUAN, Hang et al. The phytochemical epigallocatechin gallate prolongs the lifespan by improving lipid metabolism, reducing inflammation and oxidative stress in high-fat diet-fed obese rats. **Aging cell**, v. 19, n. 9, p. e13199, 2020.

PALAVRAS-CHAVE: Compostos Bioativos, Envelhecimento, Epigenética, Longevidade, Nutrientes

[1] Universidade Estadual do Ceará, victor.vincent@aluno.uece.br
[2] Universidade Estadual do Ceará, cami.soares@aluno.uece.br
[3] Universidade Estadual do Ceará, kamila.nunes@aluno.uece.br
[4] Universidade Estadual do Ceará, magalhaes.macedo@aluno.uece.br
[5] Universidade Estadual do Ceará, keciany.oliveira@uece.br