

Bioética e medicina personalizada no envelhecimento: explorando complexidades

Palloma Porto Almeida

Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

Resumo

A medicina personalizada surgiu como uma abordagem promissora para fornecer tratamentos exclusivos e personalizados para doenças usando ferramentas genômicas. No campo dos estudos do envelhecimento, a medicina personalizada tem grande potencial para transformar o tratamento e a prevenção de doenças associadas à idade e relacionadas à nutrigenômica e à farmacogenômica. No entanto, o uso de dados genômicos na medicina personalizada levanta preocupações bioéticas significativas, incluindo questões como privacidade, consentimento, equidade e potencial uso indevido de dados genômicos para fins discriminatórios. Portanto, é crucial considerar cuidadosamente os aspectos biomédicos, sociais e éticos da medicina personalizada no contexto de condições relacionadas à idade. Esta revisão tem o objetivo de explorar os principais aspectos da medicina personalizada concernentes a doenças relacionadas à idade nos dados farmacogenômicos e nutrigenômicos, abordando as preocupações bioéticas envolvidas no uso desses dados.

Palavras-chave: Envelhecimento. Bioética. Farmacogenética. Medicina concierge. Nutrigenômica.

Resumen

Bioética y medicina personalizada en el envejecimiento: explorar las complejidades

La medicina personalizada surgió como un enfoque prometedor con el fin de proporcionar tratamientos únicos y personalizados a enfermedades utilizando herramientas genómicas. En los estudios de envejecimiento, la medicina personalizada puede transformar el tratamiento y la prevención de enfermedades asociadas a la edad y relacionadas con la nutrigenómica y la farmacogenómica. Sin embargo, el uso de datos genómicos en medicina personalizada plantea importantes preocupaciones bioéticas, incluidos temas como la privacidad, el consentimiento, la equidad y el posible uso indebido de los datos genómicos con fines discriminatorios. Así, es fundamental ponderar cuidadosamente los aspectos biomédicos, sociales y éticos de la medicina personalizada en el contexto de las afecciones relacionadas con la edad. Esta revisión pretende explorar los principales aspectos de la medicina personalizada sobre las enfermedades relacionadas con la edad en los datos farmacogenómicos y nutrigenómicos al abordar las preocupaciones bioéticas involucradas en el uso de estos datos.

Palabras clave: Envejecimiento. Bioética. Farmacogenética. Consejería médica. Nutrigenómica.

Abstract

Bioethics and concierge medicine in aging: exploring complexities

Concierge medicine emerged as a promising approach to offer exclusive and personalized treatments using genomic tools. In aging studies, concierge medicine has the potential to transform the treatment and prevention of age-associated and related diseases through pharmacogenetics and nutrigenomics; however, its use of genomic data raises important bioethical concerns, including privacy, consent, equity issues and potential misuse of these data for discriminatory purposes. Hence, careful consideration should be given to the biomedical, social, and ethical aspects of concierge medicine in aging contexts. Our review explores the main aspects of age-related pharmacogenetics and nutrigenomics data in concierge medicine, discussing the bioethical concerns involved in its use.

Keywords: Aging. Bioethics. Pharmacogenetics. Concierge medicine. Nutrigenomics.

Declara não haver conflito de interesse.

A medicina personalizada é um método que utiliza genômica e biotecnologia para desenvolver planos de tratamento individualizados para pacientes com base em suas informações genéticas, bem como informações genômicas, como RNA, proteínas e metabólitos¹. Em definição mais ampla, trata-se de um modelo de saúde que incorpora os princípios de predição, personalização, prevenção e participação, também conhecido como medicina P4².

O uso de dados genômicos como base para a medicina personalizada levanta questões sobre privacidade, consentimento e equidade. Há também preocupações sobre o potencial uso indevido desses dados para fins discriminatórios. Portanto, é importante considerar cuidadosamente os aspectos biomédicos, sociais e éticos da medicina personalizada no contexto de condições relacionadas à idade.

O campo da medicina passou por uma transformação: o foco mudou do tratamento de doenças para a promoção do bem-estar, o que significa priorizar prevenção em vez de tratamento. Essa mudança de paradigma envolve a utilização de informações personalizadas do paciente para implementar medidas proativas que previnam doenças antes que elas surjam, enfatizando assim uma abordagem mais abrangente e individualizada dos cuidados de saúde³.

Para uma maior promoção da saúde entre os idosos, várias áreas, como nutrigenômica e farmacogenômica, têm sido ativamente desenvolvidas⁴⁻⁷. Esses campos visam aprofundar a compreensão das necessidades específicas dos pacientes idosos e criar intervenções direcionadas para melhorar sua saúde e prevenir doenças relacionadas à idade (DRI).

Apesar dos benefícios potenciais da utilização de dados genéticos para desenvolver planos necessários de tratamento e prevenção, existem várias preocupações – especialmente quanto a privacidade, preconceito e resistência aos custos do tratamento⁸. Para que haja disponibilidade de dados genéticos, é preciso enfrentar os desafios de armazenamento, compartilhamento e proteção dessas informações. Há também o risco de que indivíduos enfrentem discriminação com base em suas informações genéticas. Além disso, pode haver relutância de prestadores de cuidados de saúde ou companhias de seguros em cobrir custos de tratamento com base em informações genéticas.

Essas preocupações evidenciam a necessidade de diretrizes e políticas éticas que equilibrem benefícios potenciais da medicina personalizada com proteção da privacidade e dos direitos do paciente. Esta revisão se concentra nas questões mencionadas e em seu impacto sobre o tratamento de pacientes com DRI. Além disso, examinará as complexidades bioéticas inerentes aos campos supra-mencionados. O objetivo é fornecer uma visão abrangente desses campos emergentes e seus potenciais benefícios e desafios, bem como as considerações éticas implicadas na medicina personalizada para o atendimento do paciente idoso.

Envelhecimento e doenças relacionadas

Embora o envelhecimento seja um processo complexo, que envolve muitos fatores, ele é definido, de modo geral, como o declínio gradual e irreversível da função fisiológica^{9,10}. As mudanças podem afetar vários âmbitos do corpo, incluindo a função celular, o metabolismo e a função dos órgãos¹¹. Os mecanismos subjacentes ao envelhecimento ainda não são totalmente compreendidos, mas provavelmente envolvem uma combinação de fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida.

O impacto do envelhecimento ocasiona um risco aumentado de DRI, como doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, doenças metabólicas e câncer, o que coloca também um desafio significativo para a estabilidade social e econômica.

Doenças neurodegenerativas, incluindo a doença de Alzheimer (DA), estão fortemente associadas ao envelhecimento. As características da DA abrangem a presença de placas amiloides fora da célula, emaranhados neurofibrilares (NFT) dentro da célula e a hiperfosforilação da proteína Tau¹². O envelhecimento cerebral é caracterizado por ambiente pró-inflamatório, sinalização alterada e acúmulo de glia senescente¹³.

No caso da DA, as principais células fagocíticas no cérebro, micróglia, têm suas habilidades neuroprotetoras prejudicadas, e ocorre neuroinflamação de baixo grau^{13,14}. A presença de astrócitos reativos e a diminuição do número de células-tronco neurais e da capacidade de neurogênese também estão associadas a doenças neurodegenerativas.

As células senescentes se acumulam com o envelhecimento e podem contribuir para o desenvolvimento e progressão do câncer, promovendo um estado inflamatório por meio da expressão do fenótipo secretor associado a senescência (SASP)¹⁵. As vias de sinalização NF- κ B e p38MAPK estão envolvidas na liberação de SASP, que pode promover a invasão de células cancerígenas e a transição epitelial-mesenquimal (EMT)¹⁶.

Modificações epigenéticas foram identificadas como principais contribuintes para o desenvolvimento e progressão do câncer. Padrões aberrantes de metilação do DNA frequentemente vistos no envelhecimento, como a hipermetilação dos genes p21^{WAF1/CIP1} e p16^{INK4a}, podem impulsionar o desenvolvimento de câncer¹⁷. Modificações de histona, incluindo perdas na acetilação e metilação de histona, são frequentemente observadas em células cancerígenas. O papel das histonas desacetilases (HDAC) no desenvolvimento e progressão do câncer está bem estabelecido. Além disso, as HDAC estão intimamente ligadas à progressão e ao prognóstico de vários tipos de câncer, incluindo urogenital, reprodutivo e gastrointestinal¹⁸.

O envelhecimento afeta significativamente o sistema cardiovascular, aumentando a prevalência de doenças cardiovasculares (DCV), como hipertensão, aterosclerose, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Os tecidos cardiovasculares sofrem alterações patológicas com o envelhecimento, resultando em hipertrofia, alteração da função diastólica do ventrículo esquerdo (VE), redução da capacidade de reserva sistólica do VE, aumento da rigidez arterial e comprometimento da função endotelial¹⁹.

Na última década, o campo de estudos sobre o envelhecimento apresentou uma nova hipótese: uma dieta altamente calórica sem exercício pode ter efeitos prejudiciais, inibindo a expressão de “genes de longevidade” que facilitam as defesas celulares contra o envelhecimento e DRI²⁰. Essa visão faz oposição à tese tradicional de que DCV resultam do acúmulo de ácidos graxos e colesterol nos tecidos, estimulando a produção de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio (ROS)²¹.

As alterações metabólicas e sistêmicas são consequências conhecidas do processo de envelhecimento. Dentre essas alterações, a disfunção do tecido adiposo (TA) é característica significativa,

resultando em resistência à insulina e inflamação crônica, além de um risco elevado de obesidade e diabetes tipo 2 (DM2)²². Estudos sugerem que os eventos moleculares e celulares que contribuem para o dano relacionado à idade do TA começam no TA subcutâneo devido à função reduzida das células apresentadoras de antígenos residentes (APC), aumento da inflamação e acúmulo de células senescentes^{22,23}.

Além disso, os indivíduos com DM2 frequentemente exibem uma carga elevada de células senescentes em seu TA, como evidenciado pelo aumento dos níveis de expressão de marcadores como SA- β -gal, p53, p21 e componentes SASP pró-inflamatórios, incluindo IL-1 α , IL-1 β , IL-6 e TNF- α ²⁴. A hipometilação relacionada à senescência é observada principalmente em genes que têm expressão reduzida em células em proliferação, mas expressão elevada em células senescentes. Isso inclui genes que codificam alvos p53, p21 e p16, bem como os dois componentes pró-inflamatórios primários do SASP, IL-6 e IL-8^{15,25}.

A inflamação crônica estéril desencadeada por envelhecimento e obesidade pode levar a um ciclo vicioso entre a senescência e a hipometilação do DNA²².

Medicina personalizada e doenças relacionadas ao envelhecimento

Nutrigenômica

A nutrigenômica estuda os nutrientes e as estruturas alimentares capazes de atuar na expressão de genes, entendendo como diferentes nutrientes e padrões alimentares interagem com o DNA de um indivíduo, afetando sua saúde e o processo de envelhecimento. Essa abordagem tem o potencial de fornecer recomendações e intervenções dietéticas personalizadas com base na composição genética de um indivíduo para prevenir DRI e promover o envelhecimento saudável²⁶.

O polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) pode contribuir parcialmente para variações nas respostas individuais aos componentes alimentares bioativos. Por exemplo, Zeisel²⁷, ao investigar SNP que alteram o risco de desenvolver disfunção orgânica devido à baixa ingestão de colina, demonstrou que mulheres na pré-menopausa que carregam um

SNP comum (metilenotetra-hidrofolato desidrogenase MTHFD1-G1958A) são 15 vezes mais suscetíveis a exibir sintomas de deficiência de colina do que indivíduos sem esse SNP quando em uma dieta baixa em colina²⁷.

Além disso, há uma correlação entre risco de câncer de mama e certas variantes genéticas que controlam o metabolismo da homocisteína, como metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR) e metionina sintase (MTR). Esta correlação é particularmente forte em indivíduos que têm menor ingestão de folato, vitamina B6 e vitamina B12²⁸.

Os alimentos podem influenciar a expressão de genes e vias de sinalização envolvidas no DM2 e no câncer. Demonstrou-se que a naringina, um composto abundante em frutas cítricas e alguns vegetais, melhora a função das células β e reduz a resistência à insulina, agindo assim como um potente agente hipoglicêmico por meio da interação genética, aumentando a atividade dos receptores ativados pelo proliferador de peroxissoma (PPAR- γ).

Por outro lado, descobriu-se que a biotina, que é encontrada em várias fontes de alimentos, como espinafre, ovos, batata-doce e amêndoas, aumenta a secreção de insulina e a função das ilhotas por meio da interação genética, sinalizando um aumento na atividade da Forkhead Box A2 (FOXA2), HNF-4 α , um fator de transcrição nuclear e canal de cálcio neuroendócrino/tipo cerebral, subunidade alfa-1 (CACNA1D). Essas descobertas sugerem que compostos bioativos específicos em alimentos podem desempenhar um papel significativo na regulação da expressão de genes relacionados à DM2, mostrando como os compostos alimentares estão relacionados à expressão e modulação gênica.

Verificou-se que a restrição calórica (RC) aumenta a expectativa de vida em vários organismos, como humanos, camundongos e primatas não humanos²⁹⁻³¹. Isso pode se dever à indução de sirtuínas, especialmente a sirtuína 1 (SIRT1)³². A ativação de SIRT1 e HDAC1 por restrição calórica induz efeitos de desacetilação que resultam em alterações na expressão gênica de genes-chave do envelhecimento, incluindo p53, Foxo, Ku70, PGC-1a e p16^{INK4a}³³. A diminuição na expressão gênica de p16^{INK4a} resultante da ativação de SIRT1 por CR contribui para o atraso do processo de envelhecimento e a extensão da vida útil, uma vez que p16^{INK4a} é um inibidor de

quinase dependente de ciclina ligado à regulação da senescência celular³⁴.

Foi relatado que a RC induz mecanismos de defesa do estresse, especialmente aqueles relacionados à desintoxicação de espécies reativas de oxigênio (ERO) em roedores, fator de risco para câncer e DCV³⁵. Devido a isso, a RC tem sido associada a uma redução na incidência de DRI³⁶. Portanto, é importante manter um peso saudável e evitar a ingestão excessiva de calorias⁴. Essa abordagem destaca o potencial da nutrição para intervir na genômica, sendo a RC uma estratégia possível para promover o envelhecimento saudável.

O modelo *Drosophila* foi empregado em um estudo para rastrear, de maneira econômica e rápida, compostos potencialmente bioativos e seus efeitos sobre fatores relacionados ao envelhecimento, incluindo vida útil e estresse oxidativo. Evangelakou e colaboradores³⁷ forneceram exemplos de compostos bioativos, como polifenóis, flavonoides e ácidos graxos ômega-3, que demonstraram impactar as vias relacionadas ao envelhecimento no modelo *Drosophila*^{38,39}. Também observaram o potencial de combinar intervenções dietéticas com exercícios ou tratamentos farmacológicos, para promover o envelhecimento saudável.

Esses dados destacam como a nutrigenômica impacta a saúde do idoso e o desenvolvimento de planos nutricionais personalizados. No entanto, a nutrigenômica é um campo complexo, e a interpretação dos dados genéticos requer conhecimento e experiência especializados. Portanto, existe o risco de que os indivíduos recebam informações imprecisas ou enganosas, o que poderia afetar negativamente sua saúde. É importante garantir que os indivíduos tenham acesso a informações precisas e confiáveis, com profissionais que possam ajudá-los a interpretar e aplicar as informações corretamente.

Além disso, há uma necessidade de considerar o potencial de viés social e cultural no desenvolvimento de planos de nutrição personalizados. A composição genética de um indivíduo é moldada por fatores genéticos e ambientais, inclusive culturais e sociais. Assim, planos nutricionais personalizados podem ser tendenciosos em relação a certas culturas ou grupos sociais. Por isso, é importante garantir que os planos nutricionais personalizados sejam desenvolvidos de maneira culturalmente sensível e inclusiva.

Farmacogenômica

A medicina de precisão está avançando por meio da farmacogenômica (PGx), que envolve a personalização da seleção e dosagem de medicamentos com base nas características genéticas de um paciente. Os médicos expressaram entusiasmo por várias vantagens potenciais do teste PGx, como fornecer orientação sobre o início de novos medicamentos, facilitar a tomada de decisão compartilhada e minimizar o processo de tentativa e erro de encontrar um regime de tratamento adequado. Essas vantagens são particularmente valiosas para pacientes idosos com comorbidades e polifarmácia⁴⁰.

Além de variações genéticas e mudanças na metilação do DNA e na estrutura da cromatina, os microRNA (miRNA), uma família de pequenos RNA não codificantes (geralmente de 20 a 24 nucleotídeos de comprimento), estão envolvidos na regulação da tradução de proteínas com um mecanismo altamente preciso que ajusta a expressão gênica em diferentes tecidos e células⁴¹. Isso torna os miRNA moduladores epigenéticos cruciais, que influenciam as redes reguladoras de genes envolvidas na absorção, metabolismo e disposição de drogas. Os miRNA têm se mostrado promissores para servir como alvo terapêutico.

Em estudo para identificar potenciais medicamentos de precisão para pacientes com câncer de mama, Xu e colaboradores⁴² analisaram a diafonia entre diferentes vias de risco mediadas por miRNA. Usando ferramentas de bioinformática para analisar a expressão gênica e os alvos de miRNA no câncer de mama, eles foram capazes de identificar vários miRNA que estavam envolvidos na regulação das vias de risco e poderiam ser alvos potenciais para tratamentos com drogas. Isso forneceu *insights* sobre os mecanismos moleculares do câncer de mama, cuja incidência aumenta com o envelhecimento, e sugeriu uma nova abordagem para tratamentos personalizados.

Usado para tratar várias condições cardiovasculares, a varfarina é um anticoagulante oral afetado pelo SNP nos genes CYP2C9 e VKORC1. CYP2C9 é responsável pelo metabolismo e eliminação da S-varfarina e pertence à superfamília do citocromo P450. VKORC1 codifica um alvo de varfarina, complexo de epóxido redutase de vitamina K subunidade 1. O conhecimento do SNP nesses genes cria a possibilidade de tratamento personalizado com

varfarina para oferecer benefícios significativos e eficiência para pacientes cardiovasculares. Vale ressaltar que a maioria dos participantes deste estudo era idosa, destacando a contribuição da farmacogenômica para a saúde do idoso⁴³.

O gene APOE4 está associado a um risco aumentado de DA, mas sua influência na eficácia dos medicamentos ainda não está clara. Enquanto estudos iniciais sugeriram eficácia reduzida em portadores de APOE4, estudos posteriores relataram resultados conflitantes para inibidores da colinesterase, como tacrina, donepezil, galantamina e rivastigmina⁴⁴⁻⁴⁷. Associações entre polimorfismo na acetilcolinesterase, colina acetiltransferase e CYP2D6, assim como respostas diferenciais ao tratamento, também foram avaliadas⁴⁸, mas os estudos sobre reações adversas medicamentosas são limitados a danos hepáticos induzidos por tacrina. A abordagem GPx pode ajudar a fornecer uma melhor escolha no tratamento adequado para pacientes com Alzheimer.

Entre os aspectos da bioética envolvidos na GPx, é importante destacar considerações e princípios envolvidos no uso de informação genética para embasar decisões de tratamento medicamentoso. Por exemplo, os pacientes podem ter preocupações sobre privacidade e confidencialidade de suas informações genéticas ou podem se sentir pressionados a se submeter a testes ou tratamento com base em seu perfil genético. Além disso, o custo de testes farmacogenômicos e medicina personalizada poderia ampliar a lacuna entre ricos e pobres. Existe também o risco de acesso desigual a cuidados de saúde e tratamento, particularmente para comunidades marginalizadas, que podem não ter acesso às mais recentes tecnologias farmacogenômicas.

Considerações finais

A medicina personalizada trouxe grande esperança para prevenção e tratamento de DRI, sendo a nutrigenômica e a farmacogenômica componentes importantes dessa abordagem. No entanto, existem várias preocupações bioéticas em torno do uso de dados genômicos para medicina personalizada em estudos de envelhecimento que precisam ser abordadas. Uma das principais preocupações é a privacidade dos dados genômicos.

Os pacientes podem hesitar em se submeter a testes genéticos por medo de discriminação com

base em sua predisposição genética para certas doenças. Por exemplo, um indivíduo com alto risco de desenvolver DA pode enfrentar discriminação no local de trabalho ou por companhias de seguros. É importante garantir que pacientes tenham controle sobre seus dados genômicos e que medidas estejam em vigor para proteger sua privacidade.

Em conclusão, os campos da nutrigenômica e da farmacogenômica são uma grande promessa para a medicina personalizada em DRI. A nutrigenômica pode fornecer *insights* sobre as necessidades nutricionais únicas de um indivíduo e como elas podem ser impactadas por sua composição genética,

enquanto a farmacogenômica pode orientar a seleção e a dosagem personalizadas de medicamentos com base nas características genéticas.

No entanto, o uso de dados genômicos na medicina personalizada levanta preocupações bioéticas significativas. Há uma necessidade de maior educação e conscientização em torno das implicações éticas da medicina personalizada, tanto para profissionais de saúde quanto para pacientes. É importante garantir que os pacientes tenham uma compreensão completa dos riscos e benefícios e que possam tomar decisões informadas sobre seus cuidados.

Referências

1. Institute of Medicine (United States). Integrating large-scale genomic information into clinical practice: Workshop summary. Washington: National Academies Press (US); 2012.
2. Hood L, Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. *N Biotechnol* [Internet]. 2012 [acesso 10 abr 2023];29(6):613-24. DOI: 10.1016/j.nbt.2012.03.004
3. Li Z, Zhang Z, Ren Y, Wang Y, Fang J, Yue H *et al.* Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. *Biogerontology* [Internet]. 2021 [acesso 10 abr 2023];22(2):165-87. DOI: 10.1007/s10522-021-09910-5
4. Riscuta G. Nutrigenomics at the interface of aging, lifespan, and cancer prevention. *J Nutr* [Internet]. 2016 [acesso 10 abr 2023];146(10):1931-9. DOI: 10.3945/jn.116.235119
5. Cecchin E, Stocco G. Pharmacogenomics and personalized medicine. *Genes (Basel)* [Internet]. 2020 [acesso 10 abr 2023];11(6):679. DOI: 10.3390/genes11060679
6. Ryan L, Hay M, Huentelman MJ, Duarte A, Rundek T, Levin B *et al.* Precision aging: Applying precision medicine to the field of cognitive aging. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2019 [acesso 10 abr 2023];11:128. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00128
7. Müllers P, Taubert M, Müller NG. Physical exercise as personalized medicine for dementia prevention? *Front Physiol* [Internet]. 2019 [acesso 10 abr 2023];10:672. DOI: 10.3389/fphys.2019.00672
8. Brothers KB, Rothstein MA. Ethical, legal and social implications of incorporating personalized medicine into healthcare. *Per Med* [Internet]. 2015 [acesso 10 abr 2023];12(1):43-51. DOI: 10.2217/pme.14.65
9. Cai Y, Song W, Li J, Jing Y, Liang C, Zhang L *et al.* The landscape of aging. *Sci China Life Sci* [Internet]. 2022 [acesso 10 abr 2023];65(12):2354-454. DOI: 10.1007/s11427-022-2161-3
10. Kirkwood TBL. Understanding the odd science of aging. *Cell* [Internet]. 2005 [acesso 10 abr 2023];120(4):437-47. DOI: 10.1016/j.cell.2005.01.027
11. Liochev S. Which is the most significant cause of aging? *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2015 [acesso 10 abr 2023];17;4(4):793-810. DOI: 10.3390/antiox4040793
12. Xia X, Jiang Q, McDermott J, Han JDJ. Aging and Alzheimer's disease: Comparison and associations from molecular to system level. *Aging Cell* [Internet]. 2018 [acesso 10 abr 2023];17(5):e12802. DOI: 10.1111/accel.12802
13. Olah M, Patrick E, Villani AC, Xu J, White CC, Ryan KJ *et al.* A transcriptomic atlas of aged human microglia. *Nat Commun* [Internet]. 2018 [acesso 10 abr 2023];9(1):539. DOI: 10.1038/s41467-018-02926-5
14. Harry GJ. Microglia during development and aging. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2013 [acesso 10 abr 2023];139(3):313-26. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.04.013

15. Faget DV, Ren Q, Stewart SA. Unmasking senescence: context-dependent effects of SASP in cancer. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2019 [acesso 10 abr 2023];19(8):439-53. DOI: 10.1038/s41568-019-0156-2
16. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol*. 2010 [acesso 10 abr 2023];5(1):99-118. DOI: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144
17. Li Y, Tollefsbol TO. Impact on DNA methylation in cancer prevention and therapy by bioactive dietary components. *Curr Med Chem* [Internet]. 2010 [acesso 10 abr 2023];17(20):2141-51. DOI: 10.2174/092986710791299966
18. Li Y, Seto E. HDACs and HDAC inhibitors in cancer development and therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2016 [acesso 10 abr 2023];6(10):a026831. DOI: 10.1101/cshperspect.a026831
19. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises. *Circulation* [Internet]. 2003 [acesso 10 abr 2023];107(2):346-54. DOI: 10.1161/01.cir.0000048892.83521.58
20. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res* [Internet]. 2012 [acesso 10 abr 2023];110(8):1097-108. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.246876
21. Sinclair DA. Toward a unified theory of caloric restriction and longevity regulation. *Mech Ageing Dev* [Internet]. 2005 [acesso 10 abr 2023];126(9):987-1002. DOI: 10.1016/j.mad.2005.03.019
22. Spinelli R, Parrillo L, Longo M, Florese P, Desiderio A, Zatterale F *et al.* Molecular basis of ageing in chronic metabolic diseases. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2020 [acesso 10 abr 2023];43(10):1373-89. DOI: 10.1007/s40618-020-01255-z
23. Tchkonja T, Morbeck DE, Von Zglinicki T, Van Deursen J, Lustgarten J, Scramble H *et al.* Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell* [Internet]. 2010 [acesso 10 abr 2023];9(5):667-84. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2010.00608.x
24. Minamino T, Orimo M, Shimizu I, Kunieda T, Yokoyama M, Ito T *et al.* A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nat Med* [Internet]. 2009 [acesso 10 abr 2023];15(9):1082-7. DOI: 10.1038/nm.2014
25. So AY, Jung JW, Lee S, Kim HS, Kang KS. DNA methyltransferase controls stem cell aging by regulating BMI1 and EZH2 through microRNAs. *PLoS One* [Internet]. 2011 [acesso 10 abr 2023];6(5):e19503. DOI: 10.1371/journal.pone.0019503
26. Marcum JA. Nutrigenetics/nutrigenomics, personalized nutrition, and precision healthcare. *Curr Nutr Rep* [Internet]. 2020 [acesso 10 abr 2023];9(4):338-45. DOI: 10.1007/s13668-020-00327-z
27. Zeisel SH. Nutritional genomics: defining the dietary requirement and effects of choline. *J Nutr* [Internet]. 2011 [acesso 10 abr 2023];141(3):531-4. DOI: 10.3945/jn.110.130369
28. Jiang-Hua Q, De-chuang J, Zhen-duo L, Shu-de C, Zhenzhen L. Association of methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase polymorphisms with breast cancer risk and interaction with folate, vitamin B6, and vitamin B12 intakes. *Tumour Biol* [Internet]. 2014 [acesso 10 abr 2023];35(12):11895-901. DOI: 10.1007/s13277-014-2456-1
29. Colman RJ, Beasley TM, Kemnitz JW, Johnson SC, Weindruch R, Anderson RM. Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. *Nat Commun* [Internet]. 2014 [acesso 10 abr 2023];5(1):3557. DOI: 10.1038/ncomms4557
30. Redman LM, Ravussin E. Caloric restriction in humans: impact on physiological, psychological, and behavioral outcomes. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2011 [acesso 10 abr 2023];14(2):275-87. DOI: 10.1089/ars.2010.3253
31. Weindruch R, Walford RL, Fligiel S, Guthrie D. The retardation of aging in mice by dietary restriction: longevity, cancer, immunity and lifetime energy intake. *J Nutr* [Internet]. 1986 [acesso 10 abr 2023];116(4):641-54. DOI: 10.1093/jn/116.4.641
32. Ramis MR, Esteban S, Miralles A, Tan D-X, Reiter RJ. Caloric restriction, resveratrol and melatonin: role of SIRT1 and implications for aging and related-diseases. *Mech Ageing Dev* [Internet]. 2015 [acesso 10 abr 2023];146-148:28-41. DOI: 10.1016/j.mad.2015.03.008
33. Li Y, Daniel M, Tollefsbol TO. Epigenetic regulation of caloric restriction in aging. *BMC Med* [Internet]. 2011 [acesso 8 ago 2023];9(1):98. DOI: 10.1186/1741-7015-9-98

34. Li Y, Tollefsbol TO. p16INK4a suppression by glucose restriction contributes to human cellular lifespan extension through SIRT1-mediated epigenetic and genetic mechanisms. *PLoS One* [Internet]. 2011 [acesso 10 abr 2023];24;6(2):e17421. DOI: 10.1371/journal.pone.0017421
35. Walsh ME, Shi Y, Van Remmen H. The effects of dietary restriction on oxidative stress in rodents. *Free Radic Biol Med*. 2014 [acesso 10 abr 2023];66:88-99. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.037
36. Weiss EP, Fontana L. Caloric restriction: powerful protection for the aging heart and vasculature. *Am J Physiol Circ Physiol* [Internet]. 2011 [acesso 10 abr 2023];301(4):H1205-19. DOI: 10.1152/ajpheart.00685.2011
37. Evangelakou Z, Manola M, Gumeni S, Trougakos IP. Nutrigenomics as a tool to study the impact of diet on aging and age-related diseases: the *Drosophila* approach. *Genes Nutr* [Internet]. 2019 [acesso 10 abr 2023];14(1):12. DOI: 10.1186/s12263-019-0638-6
38. Shaidi F, Naczki M. Phenolics in food and nutraceuticals [Internet]. Boca Raton: CRC; 2003 [acesso 10 abr 2023]. DOI: 10.1201/9780203508732
39. Piegholdt S, Rimbach G, Wagner AE. The phytoestrogen prunetin affects body composition and improves fitness and lifespan in male *Drosophila melanogaster*. *FASEB J* [Internet]. 2016 [acesso 10 abr 2023];30(2):948-58. DOI: 10.1096/fj.15-282061
40. Wake DT, Ilbawi N, Dunnenberger HM, Hulick PJ. Pharmacogenomics: prescribing precisely. *Med Clin North Am* [Internet]. 2019. [acesso 10 abr 2023];103(6):977-90. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.07.002
41. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2011 [acesso 10 abr 2023];12(12):861-74. DOI: 10.1038/nrg3074
42. Xu Y, Lin S, Zhao H, Wang J, Zhang C, Dong Q *et al.* Quantifying risk pathway crosstalk mediated by miRNA to screen precision drugs for breast cancer patients. *Genes (Basel)* [Internet]. 2019 [acesso 10 abr 2023];10(9):657. DOI: 10.3390/genes10090657
43. Al-Eitan LN, Almasri AY, Khasawneh RH. Impact of CYP2C9 and VKORC1 Polymorphisms on warfarin sensitivity and responsiveness in Jordanian cardiovascular patients during the initiation therapy. *Genes (Basel)* [Internet]. 2018 [acesso 10 abr 2023];9(12):578. DOI: 10.3390/genes9120578
44. Farlow MR, Lahiri DK, Poirier J, Davignon J, Schneider L, Hui SL. Treatment outcome of tacrine therapy depends on apolipoprotein genotype and gender of the subjects with Alzheimer's disease. *Neurology* [Internet]. 1998 [acesso 10 abr 2023];50(3):669-77. DOI: 10.1212/WNL.50.3.669
45. Suh GH, Jung HY, Lee CU, Oh BH, Lee SK, Lee NJ *et al.* Effect of the apolipoprotein E epsilon4 allele on the efficacy and tolerability of galantamine in the treatment of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2006. [acesso 10 abr 2023];21(1):33-9. DOI: 10.1159/000089217
46. Choi SH, Kim SY, Na HR, Kim B-K, Yang DW, Kwon JC, Park MY. Effect of ApoE genotype on response to donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2008 [acesso 10 abr 2023];25(5):445-50. DOI: 10.1159/000124752
47. Bizzarro A, Marra C, Acciarri A, Valenza A, Tiziano FD, Brahe C, Masullo C. Apolipoprotein E epsilon4 allele differentiates the clinical response to donepezil in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2005 [acesso 10 abr 2023];20(4):254-61. DOI: 10.1159/000087371
48. Chan A, Pirmohamed M, Comabella M. Pharmacogenomics in neurology: current state and future steps. *Ann Neurol* [Internet]. 2011 [acesso 10 abr 2023];70(5):684-97. DOI: 10.1002/ana.22502

Palloma Porto Almeida - Mestre - pahporto@gmail.com

 0000-0002-1588-8722

Correspondência

Palloma Porto Almeida - Rua Itabaiana, 278, ap. 402, Grajaú CEP 20561-055. Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

Recebido: 4.5.2023

Revisado: 5.7.2023

Aprovado: 21.7.2023