

# DIETA MEDITERRÂNICA E GENÓMICA NUTRICIONAL: POTENCIALIDADES E DESAFIOS

A.P.  
ARTIGO PROFISSIONAL

## MEDITERRANEAN DIET AND NUTRITIONAL GENOMICS: POTENTIALITIES AND CHALLENGES

<sup>1</sup> Faculdade das Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, Rua Carlos da Maia, n.º 296, 4200-150 Porto, Portugal

Ivo Barbedo Faria<sup>1\*</sup>; Cláudia Silva<sup>1,2</sup>; Maria Gil Ribeiro<sup>1,2</sup>

<sup>2</sup> Unidade de Investigação da Universidade Fernando Pessoa em Energia, Ambiente e Saúde (FP-ENAS), Centro de Investigação em Biomedicina (CEBIMED) da Universidade Fernando Pessoa, Rua Carlos da Maia, n.º 296, 4200-150 Porto, Portugal

### RESUMO

A Dieta Mediterrânica é caracterizada pela abundância de nutrientes e substâncias com atividade antioxidante e anti-inflamatória, tendo sido implicada na prevenção do envelhecimento celular e de várias doenças crónicas. O conhecimento sobre a influência global desses nutrientes na fisiologia celular e humana é crucial para uma melhor compreensão acerca dos benefícios da adesão à Dieta Mediterrânica na saúde e doença. Nesse sentido, as tecnologias “ómicas” são ferramentas analíticas muito atrativas uma vez que fornecem informação molecular funcionalmente inter-relacionada, facultando um nível de conhecimento amplo e integrado sobre a ação desses nutrientes. Contudo, a aplicação dessa abordagem metodológica ao estudo dos benefícios da adesão à Dieta Mediterrânica é presentemente limitada, em parte devido à sua complexidade científica e sofisticação tecnológica. O presente trabalho estabelece a perspetiva histórica dos principais avanços científicos e tecnológicos subjacentes à Genómica Nutricional. Adicionalmente, analisa a contribuição desta área emergente das Ciências da Nutrição para a elucidação dos mecanismos de ação da Dieta Mediterrânica e para a evolução da nutrição personalizada.

### PALAVRAS-CHAVE

Azeite, Dieta Mediterrânica, Genómica nutricional, Nutrigenética, Nutrigenómica, Variação genética

\*Endereço para correspondência:

Ivo Barbedo Faria  
Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa,  
Rua Carlos da Maia, n.º 296,  
4200-150 Porto, Portugal  
ivocostafaria@hotmail.com

### ABSTRACT

The Mediterranean Diet is characterised by the abundance of nutrients and substances with antioxidant and anti-inflammatory activity and has been implicated in the prevention of cellular aging and several chronic diseases. Knowledge about the global influence of these nutrients on cell and human physiology is crucial for a better understanding of the benefits of adherence to Mediterranean Diet in health and disease. In this sense, “omic” technologies are very attractive analytical tools since they generate functionally interrelated molecular information, providing a broad and integrated level of knowledge about the action of these nutrients. Nevertheless, the current application of this methodological approach to the study of the benefits of adherence to the Mediterranean Diet is currently limited, in part because of its scientific complexity and technological sophistication. The present work establishes the historical perspective of the main scientific and technological advances underlying Nutritional Genomics. In addition, it analyses the contribution of this emerging field from Nutritional Sciences to the elucidation of the mechanisms of action of Mediterranean Diet and evolution of personalised nutrition.

### KEYWORDS

Olive oil, Mediterranean Diet, Nutritional genomics, Nutrigenetics, Nutrigenomics, Genetic variation

Histórico do artigo:

Recebido a 1 de março de 2017  
Aceite a 9 de agosto de 2017

### INTRODUÇÃO

O padrão alimentar mediterrânico, mais conhecido por Dieta Mediterrânica (DM), é um dos que melhor combina a sustentabilidade ambiental e económica e a saúde, pelo que tem sido amplamente estudado. A DM é nutricionalmente adequada, sendo caracterizada pelo elevado consumo de hortícolas, frutas frescas, frutos secos e oleaginosas, leguminosas e cereais pouco espadados; utilização do azeite como principal gordura de adição; ingestão moderada a elevada de pescado; consumo moderado de carne de aves, ovos e produtos lácteos, como o iogurte e o queijo; consumo reduzido de carne vermelha; e ingestão regular e moderada de bebidas alcoólicas, principalmente vinho, durante as refeições (1). Este estilo de vida, definido

como uma herança cultural, foi reconhecido pela UNESCO como Património Cultural Imaterial da Humanidade (2) e caracteriza-se também pela convivialidade, socialização, estimulação sensorial, biodiversidade, sazonalidade dos produtos, sustentabilidade, tendo sido associado ao bem-estar, qualidade de vida e envelhecimento saudável (1, 3-5). Simultaneamente, este padrão alimentar tem sido implicado na prevenção de doenças de etiologia diversa (6-11). Relativamente a outros padrões alimentares, um dos elementos básicos e diferenciadores da DM, e também um dos mais bem estudados, é o azeite, que está associado a benefícios acrescidos para a saúde (9). O presente trabalho analisa o desenvolvimento da Genómica Nutricional, bem como a sua contribuição para o conhecimento dos

benefícios da adesão à DM e para o desenvolvimento da nutrição molecular. Nesse sentido, foi realizada uma pesquisa bibliográfica e selecionados os artigos científicos publicados na era pós-genômica e com informação relevante para a contextualização e aprofundamento dos subtemas a seguir desenvolvidos.

### O advento da genômica funcional

A era pós-genômica iniciou-se após a conclusão do Projeto do Genoma<sup>2</sup> Humano em 2003 (12). O desenvolvimento da bioinformática possibilitou a recolha, seleção, análise e armazenamento de dados obtidos em larga escala sobre moléculas previamente isoladas e do mesmo tipo (DNA, RNA, proteínas ou metabolitos). A caracterização global dessas moléculas foi agrupada em ciências “ômicas”, e.g. transcriptômica<sup>3</sup>, proteômica<sup>4</sup> e metabolômica<sup>5</sup> (13-15). A genômica funcional combina, assim, a utilização de várias ferramentas “ômicas” para caracterizar a totalidade dos genes de um organismo e compreender a relação, numa escala global, entre genótipo<sup>6</sup> e fenótipo<sup>7</sup>. Simultaneamente, ocorreram avanços significativos a nível da caracterização das variações genéticas humanas associadas à doença (16-18). Variações genéticas que ocorrem com uma frequência típica mínima de 1% entre indivíduos de uma população são conhecidas por polimorfismos. O tipo mais comum de polimorfismo envolve a variação num único par de bases e é conhecido por polimorfismo de nucleótido único (SNP, *single nucleotide polymorphism*) (19). Uma vez que o fenótipo resulta da interação dinâmica entre o genótipo e o ambiente (e.g. padrão alimentar), a existência de variações genéticas interindividuais, herdadas ou adquiridas, acentua a complexidade dessa inter-relação (20). Estudos de associação genómica ampla (GWA, *genome wide association study*) têm permitido associar SNPs a fenótipos patológicos específicos (21), contribuindo para a identificação de variantes genéticas de risco e o estabelecimento de relações genótipo-fenótipo (14, 16, 22).

### Da interação nutrição-gene à “ômica” nutricional

A influência de variações genéticas na resposta ao padrão alimentar não é um conceito recente e um bom exemplo disso são as doenças metabólicas hereditárias, tais como a fenilcetonúria (MIM 261600), defeitos associados à oxidação de ácidos gordos de cadeia muito longa (MIM 300100) ou absorção de ferro (hemocromatose, MIM 235200). Contudo, o estudo da interação nutrição-gene é uma área das Ciências da Nutrição relativamente recente e em expansão. Resultados de estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado que macronutrientes, micronutrientes e químicos bioativos (e.g. fitoquímicos e zooquímicos) presentes na DM (e.g. resveratrol, carotenóides, ácidos gordos monoinsaturados, ácidos gordos essenciais ómega 3 e 6, vitaminas C, D e E, e folato) podem modificar (i.e. ativar ou reprimir) a expressão de genes específicos de múltiplas formas, diretamente (e.g. como ligantes de fatores de transcrição) ou indiretamente (e.g. atuando em etapas específicas de vias sinalizadoras ou modulando a estrutura da cromatina), ajustando as respostas metabólicas a nível molecular e, desse modo, a inter-relação nutrição-gene (23-32).

A expressão “interação nutrição-gene” usada essencialmente desde

2007 para designar a relação entre genes, nutrição e doença integrada, atualmente, a expressão “genómica nutricional” que se refere à inter-relação das áreas nutrigenómica e nutrigenética<sup>8</sup>, e à epigenómica<sup>9</sup> nutricional<sup>10</sup> (14, 15, 33-35). A nutrigenómica estuda o efeito global dos componentes do padrão alimentar na fisiologia celular e no fenótipo, integrando a informação obtida através de tecnologias “ômicas” (Figura 1). A nutrigenética analisa a consequência da variabilidade genética na inter-relação nutrição-doença, procurando compreender o impacto de diferentes padrões genotípicos sobre vias metabólicas (e.g. implicadas na absorção, digestão, transporte, metabolismo e/ou eliminação) ou celulares potencialmente moduladoras da resposta aos nutrientes da dieta. A epigenómica nutricional refere-se à influência do padrão alimentar na expressão génica<sup>11</sup> que é modulada por alterações que não afetam a sequência do DNA.

### A DM na perspetiva “ômica”

Devido à sua riqueza e diversidade em nutrientes e substâncias com atividade antioxidante e anti-inflamatória, e.g. o azeite (36), a DM tem sido implicada na manutenção da estabilidade do genoma humano (37). Apesar da ação coordenada de mecanismos de supervisão e de controlo de qualidade de alterações no DNA (38), fatores de natureza diversa, exógenos ou endógenos, podem induzir alterações na composição e/ou estrutura do DNA, ou promover instabilidade genómica. Essa instabilidade pode favorecer a ocorrência de mutações (cromossómicas ou génicas) e/ou alterações da expressão génica que, não sendo revertidas, poderão conduzir a alterações fisiopatológicas relevantes e, eventualmente, a doença (39). O papel da dieta na prevenção de doenças associadas à instabilidade genómica (e.g. cancro) (40-42) tem sido investigado utilizando biomarcadores da integridade do genoma como é o caso do comprimento dos telómeros de leucócitos (43). No caso da DM, a adesão a este padrão alimentar tem sido associada a telómeros mais longos e efeito protetor contra danos no genoma (44, 45). Efetivamente, se por um lado, a dieta é o fator exógeno a que o ser humano está mais exposto durante toda a sua vida e, por isso, um fator de risco potencial para doenças complexas e multifatoriais, por outro lado ela é também um fator ambiental que pode ser ajustado para promover um envelhecimento saudável (46). A nível dos fatores endógenos é de salientar que, em contraste com as dramáticas transformações sociais, culturais e de padrão alimentar que ocorreram nos últimos 10 000 anos, o genoma humano pode ainda refletir os milhões de anos de seleção que visaram a sua adaptação ao padrão alimentar da Era Paleolítica, não se encontrando integralmente adaptado ao padrão alimentar atual. Apesar da sua evolução, esta possibilidade pode justificar, pelo menos em parte, a predisposição e a incidência das denominadas “doenças da civilização” (19). De facto, vários exemplos da nutrigenética<sup>12</sup> têm demonstrado que uma dieta inadaptada ao genótipo de um indivíduo pode ser um fator de risco para doenças monogénicas, poligénicas ou multifatoriais (46, 47). Assim, para avaliar os benefícios de um padrão alimentar é necessário considerar as sinergias e o efeito cumulativo proveniente de diferentes nutrientes, assim como a inter-relação com outros

<sup>1</sup>Genómica: Estudo da sequência dos genomas (genes e respetivos elementos reguladores) com vista a elucidar a sua estrutura, função, origem e evolução.

<sup>2</sup>Genoma: Totalidade do DNA de uma célula.

<sup>3</sup>Transcriptómica: Estudo (identificação e quantificação) do transcriptoma, i.e. da totalidade dos transcritos que são produzidos pelo genoma, incluindo o RNA não codificante e o microRNA, num determinado tipo celular e sob condições específicas.

<sup>4</sup>Proteómica: Estudo (identificação e quantificação) do proteoma, i.e. da totalidade de proteínas que são produzidas num contexto biológico específico.

<sup>5</sup>Metabolómica: Estudo (identificação e quantificação) do metaboloma, i.e. da totalidade de pequenas moléculas presentes nas células, tecidos e fluidos de um organismo.

<sup>6</sup>Genótipo: Conjunto dos genes existentes nas células de um organismo e que constituem o seu património genético.

<sup>7</sup>Fenótipo: Características observáveis de um organismo.

<sup>8</sup>Nutrigenómica: Estudo da interação entre os componentes da dieta e o genoma visando a caracterização da sua influência global sobre a expressão génica.

<sup>9</sup>Epigenómica: Estudo global das modificações epigenéticas (alterações da estrutura da cromatina que não resultam de variações na sequência de bases do DNA) presentes no genoma de uma célula (epigenoma).

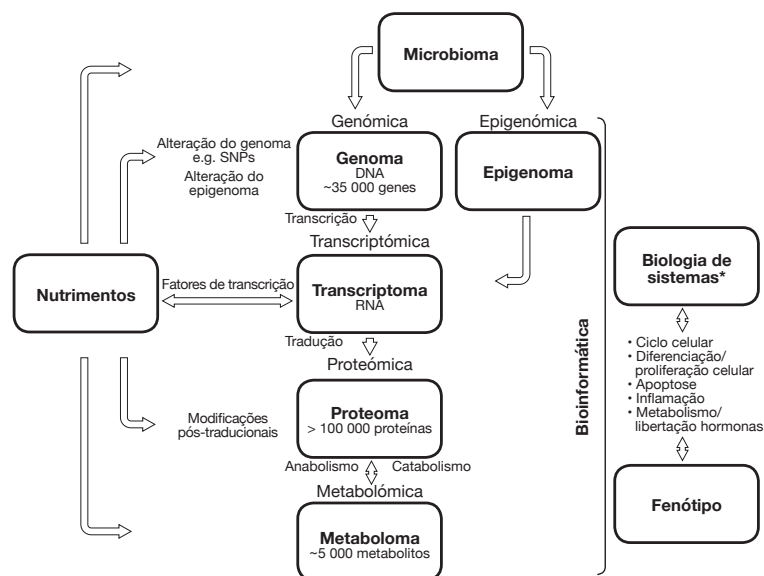
<sup>10</sup>Epigenómica nutricional: Estudo da interação entre os componentes da dieta e o epigenoma.

<sup>11</sup>Expressão génica: Fluxo da informação do gene para a proteína através da transcrição e da tradução.

<sup>12</sup>Nutrigenética: Estudo que visa identificar e compreender a resposta dos diferentes padrões genotípicos aos componentes da dieta.

Figura 1

Interações biológicas dos componentes do padrão alimentar na modulação do fenótipo



Os nutrientes e compostos bioativos dos alimentos podem influenciar a expressão gênica interagendo, direta ou indiretamente, a diferentes níveis celulares ou, ainda, influenciar a inter-relação do microbioma intestinal com o genoma/epigenoma. Os números representam a quantidade total aproximada de moléculas presentes na célula humana em cada nível funcional. A análise e integração da informação obtida nos diferentes níveis funcionais através da bioinformática visa melhorar a compreensão sobre a globalidade das interações que ocorrem no sistema biológico e que determinam o respetivo fenótipo.

\*Biologia de sistemas: Estudo sistemático da globalidade das interações que ocorrem num sistema biológico através da aplicação de metodologias holísticas, e.g. estudo simultâneo do genoma, transcriptoma, proteoma e metaboloma.

fatores exógenos e fatores individuais endógenos. Tradicionalmente, os estudos de fatores nutricionais aplicam uma metodologia com uma variável única. Contudo, as dietas são mais do que a soma dos seus componentes (48) e a genômica nutricional tem a potencialidade de contribuir para esse conhecimento. Utilizando a abordagem “ômica”, vários estudos, essencialmente transcriptômicos, têm demonstrado que a atividade antioxidante e anti-inflamatória da DM (com o azeite como fonte predominante de gordura) associada ao envelhecimento mais saudável e maior longevidade, e à redução da incidência de várias doenças (e.g. doenças cardiovasculares, cancro, doenças metabólicas, doenças inflamatórias e doenças neurodegenerativas associadas ao envelhecimento, tais como a doença de Parkinson e a doença de Alzheimer), resulta da expressão de genes associados, nomeadamente, com a inflamação, stress oxidativo, ciclo celular e ritmo circadiano (49-52). Os compostos fenólicos que se encontram em maior quantidade no azeite virgem extra são os secoiridóides e linhanos (53). Os seus efeitos cardioprotetores (9, 49, 54, 55), anticarcinogénicos (9, 49, 54, 56, 57), neuroprotetores (9, 58, 59), anti-inflamatórios (54, 60), antienvhecimento (61) e na síndrome metabólica (9, 62) têm sido investigados em numerosos estudos. Assim, existe hoje uma ampla evidência científica sobre a capacidade de modulação da expressão gênica e de vias celulares específicas por parte não só da DM mas também dos constituintes do azeite, especialmente do azeite virgem extra. No caso do azeite virgem extra, os alvos biológicos incluem, nomeadamente, recetores, cinases e fatores de transcrição associados com o *stress* celular e inflamação, metabolismo lipoproteico e instabilidade genómica (alterações epigenéticas), assim como a regulação do ciclo celular ou do *stress* oxidativo (36, 49, 63).

### Do binómio nutrigenómica-nutrigenética à nutrição personalizada

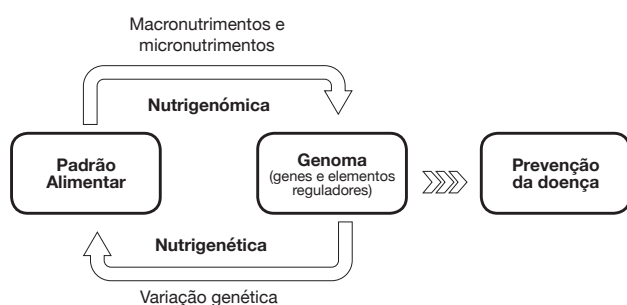
Apesar do conhecimento acumulado acerca do papel biológico da DM e de nutrientes específicos na saúde e doença e do impacto

de variações genéticas na relação nutrição-genoma, ainda não é possível propor um padrão dietético baseado no perfil genético (35, 64-66). No futuro, a aplicação mais generalizada de tecnologias “ômicas” em virtude da expectável redução progressiva dos seus custos deverá produzir uma quantidade apreciável de informação que terá de ser analisada quanto à influência de vários fatores (e.g. origem geográfica e étnica, fatores ambientais tais como a interação exercício físico-dieta, epigenética e microbioma<sup>19</sup>), integrada e validada (34, 35, 67-70). Uma vez que a interação nutrição-gene é dinâmica, para além da recolha de informação acerca dos fatores genéticos de risco para o desenvolvimento da doença, será crucial a atualização constante da informação científica por parte de todos os agentes envolvidos, direta ou indiretamente, no processo de aconselhamento nutricional. Se esta abordagem transdisciplinar e holística das ciências da nutrição representa uma oportunidade para a implementação da nutrição personalizada preventiva baseada em aconselhamento genético (Figura 2), ela também implica novos desafios. Neste âmbito, destacam-se as questões legais e éticas associadas à realização de testes genéticos (e.g. proteção e confidencialidade da informação genética, bases de dados genéticos humanos, condições de realização dos testes genéticos e critérios científicos que subjazem à sua validação), a promoção de uma maior consciencialização da sociedade acerca da importância do padrão alimentar na saúde e na doença, e o envolvimento de equipas multidisciplinares com conhecimento especializado diferenciado (e.g. geneticista, nutricionista, etc.) na atividade de aconselhamento nutricional de base genética (66, 71, 72). Um aspeto importante dessa atividade é a comunicação da informação genética em linguagem comum uma vez que este tipo de informação, pela sua contemporaneidade, complexidade e sensibilidade, parece ser menos susceptível a alterações comportamentais do que a informação tradicional baseada na análise dos parâmetros dietéticos, fisiológicos (e.g. nível de colesterol, peso, gordura, etc.) e estilos de vida (e.g. prática regular do exercício físico) (73, 74).

<sup>19</sup>Microbioma: Genoma da totalidade dos microrganismos de um sistema.

Figura 2

A genómica nutricional na prevenção da doença



A nutrigenômica refere-se ao estudo do efeito dos nutrientes e compostos bioativos dos alimentos na expressão dos genes, i.e. na produção de proteínas funcionais, enquanto a nutrigenética compreende o estudo do impacto de variações genéticas, tais como os SNPs, na interação nutrição-genoma, nutrição-epigenoma e/ou nutrição-microbioma. A integração dessa informação está subjacente ao conceito de nutrição personalizada que considera, entre outros fatores, a influência das variações genéticas de risco na relação nutrição-gene.

### ANÁLISE CRÍTICA

Apesar dos benefícios da DM na promoção da saúde e na prevenção de doenças de etiologia diversa e com relevância em Saúde Pública, os mecanismos moleculares fisiopatológicos dos seus nutrientes e componentes bioativos não estão, ainda, completamente esclarecidos. No entanto, os recentes avanços técnico-científicos possibilitam o estudo funcional dos alimentos através da análise de diferentes níveis “ômicos” ou, preferencialmente, numa escala multi-“ômica”. No futuro, a integração dessa informação deverá proporcionar uma melhor compreensão acerca dos mecanismos interindividuais responsáveis pelas características protetoras da DM e será essencial para analisar o efeito de alterações genéticas sobre a inter-relação nutrição-gene. Neste âmbito, destaca-se a importância da realização de estudos em larga escala que visem elucidar o papel dos compostos funcionais presentes nos componentes da DM e o impacto fisiológico das suas interações e sinergias. Apesar das potencialidades da genómica nutricional, a integração do conhecimento proveniente de outras áreas disciplinares (e.g. genética, bioquímica, fisiologia, microbiologia e imagiologia) será fundamental para promover uma melhor compreensão acerca da possibilidade de modulação dinâmica da DM face às necessidades individuais, i.e. em função de fatores ambientais (e.g. exercício físico e área geográfica), culturais e sociais (e.g. hábitos de consumo), biológicos (e.g. microbioma) e genéticos. Uma vez que a variabilidade genética é um dos fatores que pode alterar a dinâmica dessa inter-relação, o desenvolvimento da nutrição personalizada, preventiva ou corretiva, implicará necessariamente a análise da relação genótipo-fenótipo *per se* e em populações de diferentes etnias já que diferenças a nível do património genético podem modificar a resposta a nutrientes específicos. Uma vez que a transferência progressiva do conhecimento científico para a prática clínica implica a existência de uma ampla evidência científica, é expectável que as tecnologias “ômicas” proporcionem um contributo decisivo para o desenvolvimento, no futuro, de protocolos de nutrição personalizada.

### CONCLUSÕES

A associação do conceito de fenótipo à interação entre a genética e a nutrição foi estabelecida no início do séc. XX com Archibald Garrod e o seu trabalho sobre doenças hereditárias do metabolismo. Contudo, só um século mais tarde emergiu o conceito de Genómica Nutricional em resposta à necessidade de integração da Biologia Molecular e Genética no conhecimento clássico de Epidemiologia e Fisiologia (66). Dada a atualidade e importância do tema para a prática do Nutricionista,

o presente artigo fornece e analisa informação relevante no domínio da Genómica Nutricional, associada à DM, com manifesto interesse para a prática da nutrição personalizada. Tratando-se de uma área emergente e promissora das Ciências da Nutrição, a compreensão dessa informação será fundamental para permitir ao Nutricionista: (i) acompanhar a expectável (r)evolução nesta área, nomeadamente acerca dos mecanismos de ação dos nutrientes da DM, na saúde e no envelhecimento, e do seu papel na complexa rede de inter-relações que estabelecem o fenótipo; (ii) compreender se existem efetivas vantagens da nutrição personalizada, face à abordagem tradicional, para a promoção de uma vida saudável e prevenção de doenças crónicas.

### AGRADECIMENTOS

Trabalho desenvolvido parcialmente no âmbito do projeto UID/Multi/04546/2013 financiado por Fundos Nacionais através da FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulos A, Dernini S, et al., on behalf of the Mediterranean Diet Foundation Expert Group. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011; 14(12A): 2274–84. doi:10.1017/S1368980011002515.
2. UNESCO (2010) Intangible Cultural Heritage of Humanity Decision of the Intergovernmental Committee: 5.COM 6.41. <http://www.unesco.org/culture/ich/en/decision/5.COM.6.41> (consultado em Janeiro 2017).
3. FAO. An example on a sustainable diet: The Mediterranean diet. In *sustainable diets and biodiversity - Directions and solutions for policy, research and action*. Burlingame B and Dernini S (Eds.), Proceedings of the International Scientific Symposium “Biodiversity and sustainable diets united against hunger”, 2010; 222-93, FAO, Roma. (<http://www.fao.org/docrep/016/i3004e/i3004e.pdf>).
4. Serra-Majem L. Nutrición comunitaria y sostenibilidad: concepto y evidencias. *Rev Esp Nutr Comunitaria.* 2010; 16:35–40. doi: 10.1016/S1135-3074(10)70010-7.
5. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ.* 2008; 337:a1344. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.a1344>.
6. Bo S, Ponso V, Goitre I, Fadda M, Pezzana A, Beccuti G, et al.. Predictive role of the Mediterranean diet on mortality in individuals at low cardiovascular risk: a 12-year follow-up population-based cohort study. *J Transl Med.* 2016; 14: 91. doi:10.1186/s12967-016-0851-7.
7. Di Daniele N, Noce A, Vidiri MF, Moriconi E, Marrone G, Annicchiarico-Petruzzelli M, et al.. Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget.* 2017; 8(5):8947-79. doi:10.18632/oncotarget.13553.
8. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr.* 2017; doi:10.1038/ejcn.2017.58. [Epub ahead of print].
9. Rigacci S, Stefani M. Nutraceutical Properties of Olive Oil Polyphenols. An Itinerary from Cultured Cells through Animal Models to Humans. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(6):843. doi:10.3390/ijms17060843.
10. Salas-Salvadó J, Guasch-Ferré M, Lee CH, Estruch R, Clish CB, Ros E. Protective Effects of the Mediterranean Diet on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *J Nutr.* 2016; 146(4):920S–927S. doi:10.3945/jn.115.218487.
11. van de Rest O, Berendsen AA, Haveman-Nies A, de Groot LC. Dietary patterns, cognitive decline, and dementia: a systematic review. *Adv Nutr.* 2015; 6(2):154-68. doi:10.3945/an.114.007617.
12. The International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature.* 2004; 431(7011): 931–45. doi:10.1038/nature03001.
13. Malkaram SA, Hassan YI, Zempleni J. Online tools for bioinformatic analyses in nutrition sciences. *Adv Nutr.* 2012; 3(5):654-65. doi:10.3945/an.112.002477.

14. Norheim F, Gjelstad IMF, Hjorth M, Vinknes KJ, Langleite TM, Holen T et al.. Molecular nutrition research – The modern way of performing nutrition science. *Nutrients*. 2012; 4(12):1898-1944. doi:10.3390/nu4121898.
15. Sales N, Pelegrini P, Goersch M. Nutrigenomics: definitions and advances of this new science. *J Nutr Metab*. 2014; 2014:202759. doi: 10.1155/ 2014/202759.
16. McClellan J, King M-C. Genetic heterogeneity in human disease. *Cell*. 2010; 141(2):210–7. doi:10.1016/j.cell.2010.03.032.
17. The 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015; 526(7571):68–74. doi:10.1038/nature15393.
18. Studmant PH, Rausch T, Gardner EJ, Handsaker RE, Abyzov A, Huddleston J, et al.. An integrated map of structural variation in 2,504 human genomes. *Nature*. 2015; 526(7571):75–81. doi:10.1038/nature15394.
19. Ye K, Gu Z. Recent advances in understanding the role of nutrition in human genome evolution. *Adv Nutr*. 2011; 2(6): 486–96. doi:10.3945/an.111.001024.
20. Choi JK, Kim SC. Environmental effects on gene expression phenotype have regional biases in the human genome. *Genetics*. 2007; 175(4):1607–13. doi:10.1534/genetics.106.069047.
21. Pearson TA, Manolio TA. How to Interpret a Genome wide Association Study. *JAMA*. 2008; 299:1335–44. doi:10.1001/jama.299.11.1335.
22. Welter D, MacArthur J, Morales J, Burdett T, Hall P, Junkins H, et al.. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. *Nucleic Acids Res*. 2014; 42 (Database issue): D1001–6. doi:10.1093/nar/gkt1229.
23. Mead MN. Nutrigenomics: the genome–food interface. *Environ Health Perspect*. 2007; 115(12):A582–9.
24. Calder PC. Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. *JPEN*. 2015; 39(1 Suppl):18S–32S. doi: 10.1177/0148607115595980.
25. Zingg JM. Vitamin E: A Role in Signal Transduction. *Annu Rev Nutr*. 2015;35:135–73. doi: 10.1146/annurev-nutr-071714-034347.
26. Friso S, Udali S, De Santis D, Choi SW. One-carbon metabolism and epigenetics. *Mol Aspects Med*. 2017; 54:28–36. doi:10.1016/j.mam.2016.11.007.
27. Jhaveri MS, Wagner C, Trepel JB. Impact of extracellular folate levels on global gene expression. *Mol Pharmacol*. 2001; 60(6):1288–95. doi: 10.1124/mol.60.6.1288.
28. Long MD, Sucheston-Campbell LE, Campbell MJ. Vitamin D receptor and RXR in the post-genomic era. *J Cell Physiol*. 2015; 230(4):758–66. doi:10.1002/jcp.24847.
29. Milani A, Basirnejad M, Shahbazi S, Bolhassani A. Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment. *Br J Pharmacol*. 2017; 174(11):1290–1324. doi:10.1111/bph.13625.
30. Sorice A, Guerriero E, Capone F, Colonna G, Castello G, Costantini S. Ascorbic acid: its role in immune system and chronic inflammation diseases. *Mini Rev Med Chem*. 2014; 14(5):444–52.
31. Thiel G, Rössler OG. Resveratrol regulates gene transcription via activation of stimulus-responsive transcription factors. *Pharmacol Res*. 2017; 117:166–76. doi:10.1016/j.phrs.2016.12.029.
32. Young JI, Züchner S, Wang G. Regulation of the epigenome by vitamin C. *Annu Rev Nutr*. 2015; 35:545–64. doi:10.1146/annurev-nutr-071714-034228.
33. Fenech M, El-Sohehy A, Cahill L, Ferguson LR, French TA, Tai ES, et al.. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2011; 4(2): 69–89. doi:10.1159/000327772.
34. Neeha VS, Kinth P. Nutrigenomics research: a review. *J Food Sci Technol*. 2013; 50(3):415–28. doi:10.1007/s13197-012-0775-z.
35. Vergères G. Nutrigenomics – Linking food to human metabolism. *Trends Food Sci Technol*. 2013; 31(1):6–12. doi:10.1016/j.tifs.2013.02.002.
36. Fernández del Río L, Gutiérrez-Casado E, Varela-López A, Villalba JM. Olive oil and the hallmarks of aging. *Molecules*. 2016; 21(2):163. doi:10.3390/molecules21020163.
37. Chatzianagnostou K, Del Turco S, Pingitore A, Sabatino L, Vassalle C. The Mediterranean lifestyle as a non-pharmacological and natural antioxidant for healthy aging. *Antioxidants (Basel)*. 2015; 4(4):719–36. doi:10.3390/antiox4040719.
38. Ermolaeva MA, Dakhovnik A, Schumacher B. Quality control mechanisms in cellular and systemic DNA damage responses. *Ageing Res Rev*. 2015; 23 (Pt A): 3–11. doi:10.1016/j.arr.2014.12.009.
39. Yao Y, Dai W. Genomic instability and cancer. *J Carcinog Mutagen*. 2014; 5:1000165. doi:10.4172/2157-2518.1000165.
40. Fenech MF. Dietary reference values of individual micronutrients and nutriones for genome damage prevention: current status and a road map to the future. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91(5):1438S–54S. doi:10.3945/ajcn.2010.28674D.
41. Fenech MF. Nutriones and personalised nutrition for DNA damage prevention, telomere integrity maintenance and cancer growth control. *Cancer Treat Res*. 2014; 159:427–41. doi: 10.1007/978-3-642-38007-5\_24.
42. Ferguson LR, Chenb H, Collins AR, Connell M, Damia G, Dasgupta S, et al.. Genomic instability in human cancer: Molecular insights and opportunities for therapeutic attack and prevention through diet and nutrition. *Semin Cancer Biol*. 2015; 35:S5–24. doi:10.1016/j.sem cancer2015.03.005.
43. O'Sullivan RJ, Karlseder J. Telomeres: protecting chromosomes against genome instability. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010; 11(3):171–81. doi:10.1038/nrm2848.
44. Gu Y, Honig LS, Schupf N, Lee JH, Luchsinger JA, Stern Y et al.. Mediterranean diet and leukocyte telomere length in a multi-ethnic elderly population. *Age (Dordr)*. 2015;37(2):24. doi:10.1007/s11357-015-9758-0.
45. Crous-Bou M, Fung TT, Prescott J, Julin B, Du M, Sun Q, et al.. Mediterranean diet and telomere length in Nurses' Health Study: population based cohort study. *BMJ*. 2014; 349:g6674. doi:10.1136/bmj.g6674.
46. Fitó M, Konstantinidou V. Nutritional genomics and the Mediterranean diet's effects on human cardiovascular health. *Nutrients*. 2016; 8(4):218. doi:10.3390/nu8040218.
47. Catherine M. Phillips. Nutrigenetics and Metabolic Disease: Current Status and Implications for Personalised Nutrition. *Nutrients*. 2013; 5(1):32–57. doi: 10.3390/nu5010032.
48. Simpson SJ, Le Couteur DG, Raubenheimer D. Putting the balance back in diet. *Cell*. 2015;161(1):18–23. doi:10.1016/j.cell.2015.02.033.
49. Herrera-Marcos LV, Lou-Bonafonte JM, Arnal C, Navarro MA, Osada J. Transcriptomics and the Mediterranean Diet: A Systematic Review. *Nutrients*. 2017; 9(5):472. doi:10.3390/nu9050472.
50. Fitó M, Melander O, Martínez JA, Toledo E, Carpén C, Corella D. Advances in Integrating Traditional and Omic Biomarkers When Analyzing the Effects of the Mediterranean Diet Intervention in Cardiovascular Prevention. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(9):1469. doi:10.3390/ijms17091469.
51. De Lorenzo A, Bernardini S, Gualtieri P, Cabibbo A, Perrone MA, Giambini I, Di Renzo L. Mediterranean meal versus Western meal effects on postprandial ox-LDL, oxidative and inflammatory gene expression in healthy subjects: a randomized controlled trial for nutrigenomic approach in cardiometabolic risk. *Acta Diabetol*. 2017; 54:141–9. doi:10.1007/s00592-016-0917-2.
52. Oliviero F, Spinella P, Fiocco U, Ramonda R, Sfriso P, Punzi L. How the Mediterranean diet and some of its components modulate inflammatory pathways in arthritis. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14190. doi: 10.4414/smw.2015.14190.
53. Ghanbari R, Anwar F, Alkharfy KM, Gilani A-H, Saari N. Valuable Nutrients and Functional Bioactives in Different Parts of Olive (*Olea europaea* L.)-A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012;13(3):3291–340. doi:10.3390/ijms13033291.
54. Parkinson L, Cicerale S. The Health Benefiting Mechanisms of Virgin Olive Oil Phenolic Compounds. *Molecules*. 2016; 21(12), 1734. doi:10.3390/molecules21121734.
55. Martín-Pelaez S, Olga Castañer O, Konstantinidou V, Subirana I, Muñoz-Aguayo D, Blanchart G, et al.. Effect of olive oil phenolic compounds on the expression of blood pressure-related genes in healthy individuals. *Eur J Nutr*. 2017; 56:663–70. doi:10.1007/s00394-015-1110-z.
56. Ahmad Farooqi A, Fayyaz S, Silva AS, Sureda A, Nabavi SF, Mocan A, et al.. Oleuropein and Cancer Chemoprevention: The Link is Hot. *Molecules*. 2017; 22:705. doi:10.3390/molecules22050705.
57. Fabiani R. Anti-cancer properties of olive oil secoiridoid phenols: a systematic review of in vivo studies. *Food Funct*. 2016; 7(10):4145–59. doi: 10.1039/c6fo00958a.
58. Martorell M, Forman K, Castro N, Capó X, Tejada S, Sureda A. Potential Therapeutic Effects of Oleuropein Aglycone in Alzheimer's Disease. *Curr Pharm Biotechnol*. 2016;17(11):994–1001. doi:10.2174/1389201017666160725120656.



59. Rodríguez-Morató J, Xicota L, Fitó M, Farré M, Dierssen M, de la Torre R. Potential role of olive oil phenolic compounds in the prevention of neurodegenerative diseases. *Molecules*. 2015; 13;20(3):4655-80. doi: 10.3390/molecules20034655.
60. Parkinson L and Keast R.. Oleocanthal, a Phenolic Derived from Virgin Olive Oil: A Review of the Beneficial Effects on Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(7):12323–34. doi:10.3390/ijms150712323.
61. Fernández del Río L, Gutiérrez-Casado E, Varela-López A, Villalba JM. Olive oil and the hallmarks of aging. *Molecules*. 2016; 21(2):163. doi:10.3390/molecules21020163.
62. Peyrol J, Riva C, Amiot MJ. Hydroxytyrosol in the Prevention of the Metabolic Syndrome and Related Disorders. *Nutrients*. 2017; 9(3):306. doi: 10.3390/nu9030306.
63. Piroddi M, Albini A, Fabiani R, Giovannelli L, Luceri C, Natella F, et al.. Nutrigenomics of extra-virgin olive oil: a review. *Biofactors*. 2017; 43(1):17-41. doi:10.1002/biof. 1318.
64. Costa V, Casamassimi A, Ciccociola A. Nutritional genomics era: opportunities toward a genome-tailored regimen. *J Nutr Biochem*. 2010; 21(6):457–67. doi:10.1016/j.jnutbio.2009.10.012.
65. Wood ACF. Dietary patterns, genes and health: challenges and obstacles to overcome. *Curr Nutr Rep*. 2015; 4:82-7. doi 10.1007/s13668-014-0110-6.
66. Pavidis C, Patrinos GP, Katsila T. Nutrigenomics: A controversy. *Appl Transl Genom*. 2015;4:50–3. doi:10.1016/j.atg.2015.02.003.
67. Niculescu MD. Nutritional epigenetics. *ILAR J*. 2012; 53 (3-4):270-8. doi: 10.1093/ilar.53.3-4.270.
68. Wu H, Tremaroli V, Bäckhed. Linking microbiota to human disease: a system perspective. *Trends Endocrinol Metab*. 2015; 26(12):758-70. doi:10.1016/j.tem.2015.09.011.
69. Paul B, Barnes S, Demark-Wahnefried W, Morrow C, Salvador C, Skibola C, Tollefsbol TO. The influence of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases. *Clin Epigenetics*. 2015; 7:112. doi:10.1186/s13148-015-0144-7.
70. Ojeda P, Bobe A, Dolan K, Leone V, Martinez K. Nutritional modulation of gut microbiota – the impact on metabolic disease pathophysiology. *J Nutr Biochem*. 2016; 28:191-200. doi:10.1016/j.jnutbio.2015.08.013.
71. San-Cristobal R, Milagro FI, Martínez JA. Future challenges and present ethical considerations in the use of personalized nutrition based on genetic advice. *J Acad Nutr Diet*. 2013; 113(11):1447-54. doi:10.1016/j.jand.2013.05.028.
72. Camp KM, Trujillo E. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Nutritional Genomics. *J Acad Nutr Diet*. 2014; 114(2):299-312. doi:10.1016/j.jand.2013.12.001.
73. Celis-Morales C, Livingstone KM, Marsaux CFM, Macready AL, Fallaize R, O'Donovan CB, et al.. Effect of personalized nutrition on health-related behaviour change: evidence from the Food4me European randomized controlled trial. *Int J Epidemiol*. 2017. 46 (2): 578-88. doi:10.1093/ije/dyw186.
74. Marteau TM, French DP, Griffin SJ et al.. Effects of communicating DNA-based disease risk estimates on risk-reducing behaviours. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 6(10):CD007275. doi: 10.1002/14651858.CD007275.