

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA VIDA
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO**

SABRINA ORNELAS DE SOUZA BARBOSA

**MECANISMOS MOLECULARES DE AÇÃO DE COMPOSTOS BIOATIVOS
NA PREVENÇÃO DE CÂNCER**

**GOVERNADOR VALADARES – MINAS GERAIS
2018**

SABRINA ORNELAS DE SOUZA BARBOSA

**MECANISMOS MOLECULARES DE AÇÃO DE COMPOSTOS BIOATIVOS
NA PREVENÇÃO DE CÂNCER**

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado ao Departamento de
Nutrição da Universidade Federal de
Juiz de Fora – Campus Governador
Valadares, como parte das exigências
para a obtenção do título de
Nutricionista.

Orientadora: Maria Cristina
Albuquerque Barbosa

GOVERNADOR VALADARES

2018

SABRINA ORNELAS DE SOUZA BARBOSA

**MECANISMOS MOLECULARES DE AÇÃO DE COMPOSTOS BIOATIVOS
NA PREVENÇÃO DE CÂNCER**

**Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado ao Departamento de
Nutrição da Universidade Federal de
Juiz de Fora – Campus Governador
Valadares, como parte das exigências
para a obtenção do título de
Nutricionista.**

APROVADO: 27 de NOVEMBRO de 2018.



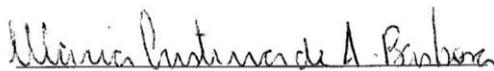
Prof^a. Damiana Diniz Rosa

Departamento de Nutrição /Universidade
Federal de Juiz de Fora – Campus Governador
Valadares



Prof^a. Maria Anete Santana Valente

Departamento de Nutrição /Universidade
Federal de Juiz de Fora – Campus Governador
Valadares



Prof^a. Maria Cristina Albuquerque
Barbosa

Departamento de Nutrição /Universidade
Federal de Juiz de Fora – Campus Governador
Valadares

GOVERNADOR VALADARES

2018

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus por ter me concedido a vida, e por ter me dado força e coragem durante toda esta caminhada.

Aos meus pais Maria de Fátima e Luiz Carlos, meus irmãos Kênia e Wagner, minha sobrinha Camile e meu namorado Matheus, pelo amor, carinho, paciência, ensinamento, e por depositarem toda confiança em mim e por não medirem esforços para que eu pudesse ter a oportunidade de estudar.

Aos meus tios, que sempre me incentivaram.

A minha orientadora Maria Cristina, pela constante ajuda e orientação neste trabalho, por acreditar e depositar toda confiança em mim.

A minha co-orientadora Carla, por todo auxílio na realização deste trabalho.

Aos professores que de forma significativa contribuíram para minha formação.

Aos amigos de faculdade, Juliana e Laís que sempre estiveram comigo desde o início. Lídia, Madalena e Luana que chegaram logo em seguida e estiveram presente nesta caminhada.

E, por fim, a todos que de alguma forma estiveram próximos de mim de forma direta e indireta, fazendo parte da minha vida durante toda a graduação.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Mecanismo de ação do Resveratrol	07
Figura 2 – Mecanismo de ação do Beta-Caroteno	11
Figura 3 – Mecanismo de ação da Curcumina	13
Figura 4 – Mecanismo de ação do Epigallocatequina-Galato	15
Figura 5 – Mecanismo de ação da Genisteína	16

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A549 – Célula do Câncer de pulmão
AIF – Fator de Indutor de Apoptose
Atgs - Proteína Relacionada Autofagia
Bax - Molécula Pró-Apoptótica
Bcl-2 – Linfoma de Células B 2
BECLIN-1 – Proteína de Autofagia
BxPC-3 - Células do Câncer de Pâncreas
COX – Cicloxigenase
COX-2 – Ciclooxygenases Tipo 2
CSC - Células-Tronco de Câncer
DCNT – Doença Crônica não Transmissível
DNA – Ácido Desoxirribonucleico
EGCG – Epigallocatequina - Galato
EJ – Célula Isolada do Carcinoma da Bexiga
EMT – Transcrição Mesenquimal Epitelial
ERK – Quinase Regulada por Sinal Extracelular
H460 - Célula do Câncer de Pulmão
HIF-1- Fator Induzido por Hipóxia
HT-29 – Células do Câncer Colorretal
ICAM-1 - Molécula de Adesão Intercelular-1
IGF-1 - Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1
IKK - IκB Quinase
IL-1B - Interleucina 1-B
IL-6 - Interleucina 6
iNOS - Óxido Nítrico Sintetase
Keap1- Kelch Like ECH Associated Protein 1
KRAS - Células Oncogênicas Mutantes
LC3- Proteína de cadeia leve 3
LC3B – Proteína de Autofagia
LC3-II - Proteína de Cadeia Leve 3 - II
LPS – Lipopolissacarídeo
MAPK - Proteína Quinase Ativada por Mitógeno

MCF-7 – Célula do Câncer de Mama
MDA-MB-231 – Célula do Câncer de Mama
MDR – Resistência a Múltiplas Drogas
MIA-PaCa-2 – Células do Câncer de Pâncreas
MMPs – Metaloproteinases da Matriz
mRNA - Ácido Ribonucleico Mensageiro
MTT – Microcultura de Tetrazólio
NCI-H460/MX20 – Célula do Câncer de Pulmão
Nf-kb – Nuclear factor- κ B
NO - - Óxido Nítrico
Nrf2 - Fator Nuclear Eritroide 2 Relacionado ao Fator 2
OMS – Organização Mundial da Saúde
P53 - Proteína Citoplasmática
P62 - Substrato de Autofagia
PELP1 - Proteína rica em Prolina, Ácido Glutâmico e leucina 1
PGE-2 - Prostaglandina E2
PI3K-AKT-MTOR - Via de Sinalização Intracelular
PPAR – Proliferador de Peroxissoma
RN5 – Células de Mesotelioma Murino
SGC-7901 – Célula do Câncer Gástrico
SIRT1 – Sirtuína
STAT3 - Transdutores de Sinal e Ativadores de Transcrição 3
TCC – Célula de Transição do Carcinoma
TIGFBP-3 - Proteína Ligadora IGF-I ipo 3
TIMPs - Inibidores de Tecido de Metaloproteinases
TLR4 -Toll-like Receptor 4
TNF- α - Fator de Necrose Tumoral- α
VCAM - 1- Molécula de Adesão Celular Vascular -1
VEGF – Fator de Crescimento Vascular Endotelial
YAP – Proteína que atua na proliferação celular e inibição de apoptose
 μ M - Micrômetro

Mecanismos moleculares de ação de compostos bioativos na prevenção de câncer

Mechanisms for the action of bioactive compounds in the prevention of câncer

Sabrina Ornelas de Souza Barbosa

Email: binaornelas@outlook.com

Telefone: (33) 9 9199-4841

Endereço: Avenida Brasil, 2815, aptº 603, centro, Governador Valadares - Minas Gerais, Brasil. CEP: 35.020-070

Afiliação: Universidade Federal de Juiz de Fora – Campus Governador Valadares

Departamento de Nutrição – Governador Valadares – Minas Gerais. Brasil

Referência: Graduada em Nutrição pela Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Juiz de Fora – *Campus* Governador Valadares

Endereço (URL) do currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8898654714179182>

Maria Cristina Albuquerque Barbosa

Email: Cristina.albuquerque@ufjf.edu.br

Telefone: (31) 9 9932-4425

Endereço: Rua Trinta e Quatro, 92/01, Ilha dos Araújos, Governador Valadares – Minas Gerais . Brasil

Afiliação: Universidade Federal de Juiz de Fora – Campus Governador Valadares

Departamento de Nutrição – Governador Valadares – Minas Gerais. Brasil

Referência: Professora adjunta do Departamento de Nutrição da UFJF-GV com experiência em Ciência de Alimentos atuando nos seguintes temas: compostos bioativos, alterações dos alimentos durante processamento.

Endereço (URL) do currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0156919844357790>

Carla da Silva Machado

Email: carladasilvamachado@gmail.com

Telefone: (33) 9 8732-3405

Endereço: Rua Macaúbas, nº 401, Cidade Nova, Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil. Cep: 35.063-003.

Afiliação dos autores: Faculdade Pitágoras de Governador Valadares, Departamento de Saúde e Biológicas, Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil.

Referência curricular resumida: Bióloga; doutora em Genética pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP).

Endereço (URL) do currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3761915812159028>

Sumário

RESUMO	1
ABSTRACT	1
INTRODUÇÃO.....	2
Câncer	3
METODOLOGIA.....	4
REVISÃO DE LITERATURA E DISCUSSÃO	5
Resveratrol.....	5
Quercetina.....	7
Beta-caroteno.....	10
Licopeno	11
Curcumina	12
Epigallocatequina – galato	14
Genisteína	15
CONCLUSÃO	16
REFERÊNCIAS	17
ANEXO	24

Mecanismos moleculares de ação de compostos bioativos na prevenção de câncer

Mechanisms for the action of bioactive compounds in the prevention of câncer

RESUMO

A saúde do indivíduo sofre influência da alimentação, sendo um fator de proteção para o desenvolvimento de câncer. Os compostos bioativos podem atuar diretamente na prevenção desta doença. Portanto, esta revisão de literatura teve o objetivo de mostrar diversos resultados de pesquisas realizadas com o intuito de conhecer os mecanismos de ação dos compostos bioativos no organismo. Foram pesquisados alguns compostos mais conhecidos na prevenção do câncer, sendo eles, o resveratrol, quercetina, beta-caroteno, licopeno, curcumina, epigallocatequina-galato e genisteína. Muitos desses compostos mostraram sua atuação na célula cancerígena contribuindo para prevenção e tratamento do câncer. No entanto, outros compostos necessitam de maiores estudos para esclarecer seus mecanismos.

Palavra-chave: Compostos bioativos e câncer, quimioprevenção, mecanismo de ação, regulação epigenética.

ABSTRACT

The health of the individual undergoes influence of the feeding, being a factor of protection for the development of cancer. Bioactive compounds can act directly in the prevention of this disease. Therefore, this literature review had the objective of showing several results of researches carried out with the purpose of knowing the mechanisms of action of the bioactive compounds in the organism. Some of the most well-known compounds in cancer prevention have been researched, including resveratrol, quercetin, beta-carotene, lycopene, curcumin, epigallocatechin-gallate and genistein. Many of these compounds have shown their role in the cancer cell contributing to the prevention and treatment of cancer. However, other compounds require further studies to clarify their mechanisms.

Keywords: bioactive compounds and cancer, chemoprevention, mechanism of action, epigenetic regulation

INTRODUÇÃO

A saúde do indivíduo sofre influência da alimentação. Diante do aumento global do número de casos de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), a genômica nutricional encontra espaço de destaque no campo da ciência da nutrição, pois tenta elucidar os mecanismos de ação de compostos biologicamente ativos naturalmente existentes nos alimentos e na gênese do desenvolvimento de DCNT, com destaque no câncer.

O câncer é considerado um problema de saúde pública. No Brasil, a maior prevalência é o de mama para mulheres, enquanto o de próstata é que apresenta maior incidência e o câncer de pulmão sendo o mais prevalente entre os homens. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, em 2030, haverá 27 milhões de novos casos de câncer em todo o mundo e 17 milhões de mortes pela doença. Os países em desenvolvimento serão os mais afetados, entre eles o Brasil (BRASIL, 2014).

O câncer é uma doença influenciada por fatores multifatoriais, sendo externas ou internas ao organismo, estando inter-relacionadas. As causas externas referem-se ao meio ambiente e aos hábitos/costumes próprios de uma sociedade, incluindo neste último, os hábitos alimentares da população. As causas internas, na maioria das vezes são, pré-determinadas geneticamente estando associada à capacidade do organismo de se defender das causas externas. Com o crescente aumento de casos de câncer no mundo, a população vem se preocupando em mudar o estilo de vida e os hábitos alimentares.

A alimentação e a nutrição inadequadas são classificadas como o segundo fator de risco de câncer, que pode ser prevenida. São responsáveis por até 20% dos casos de câncer nos países em desenvolvimento, como o Brasil, e aproximadamente 35% das mortes pela doença. Uma alimentação rica em frutas, legumes, verduras, cereais integrais, feijões e outras leguminosas, e pobre em alimentos ultraprocessados, como aqueles prontos para consumo ou prontos para aquecer e bebidas açucaradas, podem prevenir de 3 a 4 milhões de casos novos de câncer a cada ano no mundo (BRASIL, 2016).

Estudos demonstram que compostos bioativos presentes em alimentos podem modular a via Nrf2/ Keap1, atuando, assim, indiretamente no estresse oxidativo e na expressão do fator de transcrição NFκB, atuante na resposta inflamatória. Estes achados

são fundamentais não só para mostrar os efeitos benéficos dos fitoquímicos presentes naturalmente em alimentos, como também a importância desta via de sinalização em patologias que estão cada vez mais prevalentes, como as doenças cardiovasculares, as neurodegenerativas, o diabetes, a hipertensão, câncer, entre outras. Com isso, uma vez demonstrada a associação destes, garante-se a contribuição para o desenvolvimento de novas terapias nutricionais (SOARES, 2015).

O consumo de frutas, legumes e verduras proporcionam ao organismo compostos bioativos como: carotenóides, compostos fenólicos, organossulfurados e micronutrientes, que ao serem absorvidos, desempenharão efeitos benéficos à saúde humana. Os compostos bioativos, também denominados fitoquímicos, possuem atividade antioxidante, estimula o sistema imune, modulação de enzimas de detoxificação, redução da agregação plaquetária, modulação do metabolismo hormonal, redução da pressão sanguínea, e atividade antibacteriana e antiviral (HORST, 2014).

Câncer

Câncer é o nome dado a um conjunto de doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, que invadem tecidos e órgãos. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a apresentar caráter agressivo e crescimento celular incontrolável, determinando a formação de tumores malignos, que podem espalhar-se para outras regiões do corpo (BRASIL, 2016). No câncer, as células malignas perdem a capacidade de controlar o ciclo celular e o reparo do ácido desoxirribonucléico (DNA), tornando-as bastante invasivas e proliferativas. Em células malignas, padrões anormais de metilação do DNA são encontrados, o que leva a pensar em mecanismos epigenéticos com o desenvolvimento da doença. Nesse sentido, ocorrem nas células cancerígenas hipometilação global do DNA e hipermetilação de genes específicos, alterando, portanto, a expressão de proto-oncogenes e genes supressores de tumor nas fases iniciais da carcinogênese.

As células neoplásicas adquirem seguintes características, que são:

- Proliferação independente de sinais de crescimento;
- Insensibilidade a sinais de inibição da proliferação celular;
- Perda da habilidade de evitar o processo de apoptose;
- Replicação celular ilimitada;
- Invasividade de novos tecidos e formar metástases (FONTELLES et al, 2014).

Os fatores predisponentes ao câncer podem ser encontrados no ambiente físico, herdados ou resultado de hábitos ou costumes próprios de um determinado ambiente social e cultural. Os principais fatores de risco para o câncer são: medicamentos, tabagismo, exposições solar, radiações, peso corporal, bebidas alcoólicas e a alimentação. (BRASIL, 2016)

A alimentação inadequada está associada ao fator de risco para o desenvolvimento das DCNT como o câncer, por exemplo. Mas também a alimentação adequada pode contribuir para a prevenção das DCNT, sendo alguns nutrientes e os compostos bioativos os protagonistas dessa ação.

A relação entre a alimentação e o risco de desenvolvimento de câncer teve início com a observação da grande diferença existente no número de casos da doença nos países que adotam uma alimentação rica em calorias e gordura animal e pobre em fibras, frutas e hortaliças, contrastando com alimentação dos países orientais.

Estudos epidemiológicos e prospectivos reforçam evidências do papel de nutrientes e compostos bioativos na prevenção de câncer. Até o momento, mais de 1000 diferentes tipos de fitoquímicos foram identificados com atividades associadas à prevenção do câncer. Nutriente como cálcio, zinco, selênio, ácido fólico, ácidos graxos essenciais, além das vitaminas C, D e E, flavonóides, carotenóides, compostos sulfurados e outros podem atuar em diversas vias de sinalização que estão desreguladas no processo da carcinogênese. Tais compostos podem: 1) interferir na metabolização de carcinógenos; 2) interferir nas vias de reparo do DNA; e 3) interferir na progressão do ciclo celular e apoptose (ROSIM et al. 2014).

Diante do exposto, uma vez que o câncer pode ser prevenido pelo consumo de alimentos que contenham compostos bioativos, este presente trabalho de revisão de literatura mostrará pesquisas realizadas com o objetivo de conhecer os mecanismos epigenéticos destes no organismo.

METODOLOGIA

O levantamento bibliográfico foi realizado mediante consultas em sites de buscas, como o LILACS, SCIELO, Periódicos Capes, PUBMED, Google Acadêmico, BIREME, nas línguas portuguesa e inglesa, sendo utilizados os seguintes descritores: "bioactive compounds and cancer", "chemoprevention", "mechanism of action", "epigenetic regulation", e análogos em português. Os artigos selecionados, entre os

anos de 2010 e 2018, foram avaliados, primeiramente, quanto ao tema proposto, seguido da leitura do resumo e, depois o artigo completo. No entanto, foram selecionados 67 artigos para a construção do artigo de revisão.

REVISÃO DE LITERATURA E DISCUSSÃO

Resveratrol

Resveratrol (3,5,4-trihidroxi- trans- estilbeno), pertencente a classe dos estilbenos, é sintetizado por plantas em resposta a uma lesão ou estresse. Os alimentos fonte são o vinho tinto, uvas pretas, mirtilo, amendoim, pistache e oxicoco. Esse composto apresenta uma elevada atividade antioxidante, demonstrada em muitos estudos, além de possuir também propriedades anticancerígenas (KO et al., 2017).

A partir de vários estudos *in vitro*, *in vivo* e de alguns ensaios clínicos, há evidências que mostram que o resveratrol pode atuar nos vários estágios da carcinogênese (YIN et al.,2013; TAN et al., 2015; YOUSEF, VLACHOGIANNIS, TSIANI, 2017; WU et al., 2018).

A prevenção da carcinogênese pode ser pela inibição do estresse oxidativo, da inflamação, da proliferação da célula cancerígena e pela ativação da apoptose. Estudos também revelam que a ação anti-câncer se dá suprimindo os caminhos de sinalização do fator nuclear kappa B (NF-κ B) e ciclo-oxigenase, e ativando os receptores por proliferador de peroxissoma (PPAR) (COUTINHO et al., 2018).

Segundo Vallianou et al. (2015), o resveratrol atua induzindo apoptose dependente do p53 (phosphoprotein 53). O *Tp53* é um gene supressor tumoral que exerce um papel importante no controle do ciclo celular sendo inibido em casos de danos ao DNA. Mutações no gene *Tp53* estão frequentemente associadas a desenvolvimento de câncer e a inativação dos mecanismos regulados pela p53 está envolvida em 50% dos casos de câncer em humanos (COSTA et al., 2018).

A proteína p53 atua entre as fases G1 e S no ciclo celular, onde regula o ciclo de checagem de G1, que tem como papel fundamental a ação de mecanismos de reparos do DNA e/ou eliminação das células danificadas através da apoptose. Wu et al. (2018), demonstrou em células SGC-7901do câncer gástrico, a atuação do resveratrol na interrupção do ciclo na fase S, inibindo a proliferação de células tumorais.

Em vários estudos *in vitro* com células cancerosas de pulmão, A549 e H460, resveratrol inibiu o crescimento tumoral, regulou a cadeia leve 3 da proteína 1 (LC3) e

aumentou o acúmulo de proteína 1 rica em prolina, ácido glutâmico e leucina (PELP1) em autofagossomos. Em células A549, o resveratrol induziu apoptose e parada do ciclo celular na fase G1. Encontraram também regulação da p53, ativação da caspase e expressão alterada da ciclina A (YOUSEF, VLACHOGIANNIS, TSIANI, 2017).

Yin et al. (2013) relatou em seu estudo *in vitro*, que o resveratrol ativa caspase-3 em doses equilibradas. Caspase é um mediador decisivo para morte celular programada, a apoptose. No estudo de Liu et al. (2018), foi relatado que o resveratrol aumenta os níveis de Caspase-3 em células de câncer no ovário, sendo que essa via mitocondrial é a principal via envolvida na apoptose.

Carter, A Dorazio e Pearson (2014) retratam que o resveratrol tem diversos efeitos anti-câncer, um deles é a proteção contra a iniciação do tumor e a progressão. Em estudo *in vitro*, foi mostrado que o resveratrol exerce uma atividade na célula, atuando na parada do ciclo celular levando a apoptose. O resveratrol desempenha também uma atividade inibitória da ciclooxigenase (COX) uma enzima envolvida na síntese de prostaglandina, mediador inflamatório que promove proliferação celular.

Segundo Tan et al. (2015) o resveratrol possui uma atividade antineoplásica, devido sua função de interromper o metabolismo de glicose em algumas células do câncer de ovário. Além disso, tem capacidade de inibição do crescimento de células tumorais posteriormente ao tratamento com cisplatina, determinados em estudos *in vitro* e *in vivo*.

Wu et al. (2014) apontou em seu estudo *in vitro*, que o resveratrol é eficaz para suspender o crescimento e inibir a apoptose de células EJ (células isoladas do carcinoma da bexiga), conforme o estudo, a administração do resveratrol em curtos períodos é capaz de atingir um efeito anti – TCC (célula de transição do carcinoma) tendo uma semelhança aos medicamentos convencionais para o tratamento de câncer. No *estudo in vivo*, o resveratrol irá induzir a apoptose de células EJ através da inibição de STAT3 (proteína que controla o processo celular) e indução de SIRT 1 (Sirtuína) e translocação nuclear de p53.

Alguns tipos de câncer estão ligados à altas concentrações circulantes de fator de crescimento idêntico a insulina (IGF-1) e de proteína 3 ligadora de IGF (IGFBP-3). Brown e colaboradores mostraram num estudo com humanos saudáveis que a administração de 2,5 g de resveratrol por dia, durante 29 dias, resultou na redução dos níveis de IGF-1 e de IGFBP-3. Esse estudo sugere que a

redução do IGF-1 e IGFBP-3 pelo resveratrol em humanos pode ser um mecanismo anticarcinogênico (BROWN et al., 2010).

Em outro estudo, Chow et al. (2010) mostraram que a administração de 1 g de resveratrol por dia, durante 4 semanas, modulou as enzimas de detoxificação de fase I (citocromo P450) e de fase II, envolvidas na ativação da carcinogênese e detoxificação.

Diante de vários estudos, observamos um benefício positivo para a saúde onde o resveratrol exerce um efeito protetor na célula, atuando na prevenção do câncer. Outro ponto positivo são os benefícios bem semelhantes ao tratamento convencional, podendo conciliar os tratamentos tradicionais ajudando a obter uma melhora eficaz e mais rápida. A Figura 1 compila mecanismos de ação do resveratrol a nível molecular.

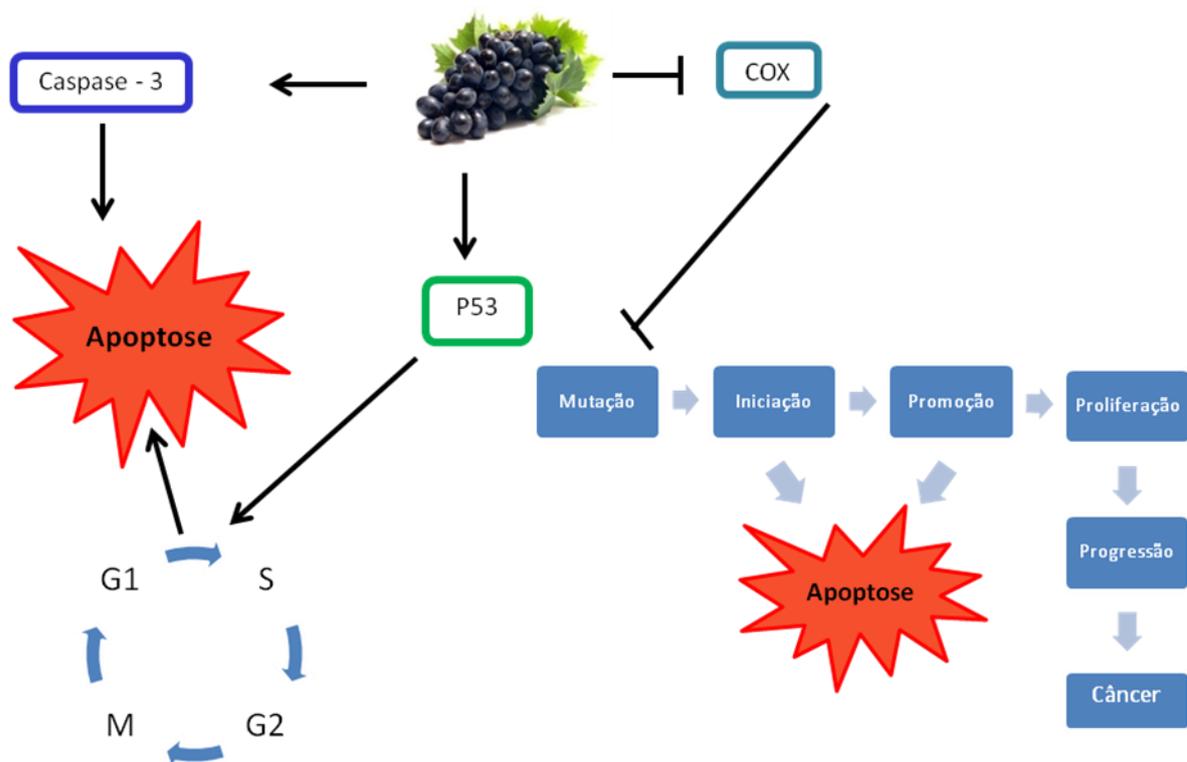


Figura 1: Mecanismos de ação do resveratrol

Quercetina

Quercetina, 3,3',4',5,7-penta-hidroxi-flavona, é um flavonol, uma subclasse dos flavonóides, encontrado em grandes concentrações em maçãs, cebolas, chá, brócolis e vinho tinto (NIEDZWIECKI et al., 2016). Apresenta uma ampla atividade biológica como antialérgica, antiinflamatória, antiplaquetária, antioxidante, antimicrobiana, antineurodegenerativa, antiviral e antitumoral (GOMES et al., 2016).

Nos últimos tempos a quercetina foi muito estudada por apresentar, além de suas propriedades antioxidantes, a capacidade de modulação do sinal de transdução, a partir da interação com proteínas quinases de membrana, levando a prevenção e inibição de muitas reações inflamatórias (LIU e ZHOU, 2017). A quercetina, como a maioria dos flavonóides possui efeitos benéficos na promoção da saúde e prevenindo doenças, como os tumores. (CHIRUMBOLO, 2012; BRITO et al., 2015).

Pesquisas têm demonstrado que a quercetina pode inibir o gene induzido pela LPS mediado pela TLR4, e a expressão de proteínas de mediadores inflamatórios e citocinas como NF- κ B, COX-2, NO, PGE2, iNOS, TNF- α , IL-1 β , and IL-6 (SPAGNUOLO, MOCCIA, RUSSO, 2018). NF- κ B regula diretamente a transcrição de citocinas pró-inflamatórias como molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) e a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1). No trabalho de Yang et al. (2018) foi demonstrado que a quercetina inibiu a inflamação induzida pela LPS via inibição da ativação do receptor semelhante a Troll (CHEN, KAO, LIU, 2018).

O efeito da quercetina na prevenção do câncer se dá através da indução da parada do ciclo celular, apoptose e atividade antioxidante. A indução de apoptose em células cancerosas pela quercetina foi demonstrada em vários estudos *in vivo* e *in vitro* (GIBELLINI et al., 2011). A atividade antioxidante da quercetina, ou seja, a capacidade de seqüestrar radicais livres tem sido demonstrada na redução do risco e na progressão do câncer (EKSTROM et al., 2011; LAM et al., 2010). Quercetina com sua atividade antioxidante protege as células do estresse oxidativo, inflamação e do dano ao ácido desoxirribonucléico (DNA), além de modular o crescimento de muitas linhagens de células cancerígenas por impedir a progressão do ciclo celular e proliferação celular por indução de apoptose (JEONG et al., 2009). Estudo com ratos usando um indutor de câncer de fígado mostrou que a quercetina promoveu a proteção contra o câncer de fígado (SEUFI et al., 2009).

Deng, et al. (2013) relatou em seu estudo *in vitro* com células cancerosas de mama que a utilização da quercetina para tratamento fez com que as células permanecessem na fase G0 / G1 e reduziu a proporção de células na fase G2, ocasionando uma inibição da proliferação de células de câncer de mama MCF-7 e provocando apoptose celular. Com esse efeito inibitório na proliferação de células, contribuiu para o aumento na concentração de fármaco e o tempo de ação. Sendo assim, os resultados indicaram que a utilização da quercetina pode auxiliar na melhora da

sensibilidade das células de câncer de mama à quimioterapia, diminuindo o nível de expressão do mRNA de survivina.

Estudo *in vitro* de ANGST et al. (2013), para demonstrar o efeito da quercetina sobre células de câncer de pâncreas, empregaram a linhagem celular indiferenciada MIA PaCa-2 e as linhas celulares BxPC-3 moderadamente diferenciadas. Ambas foram tratadas com quercetina, com concentrações que variaram de 0 a 75 μM , sendo que o número de células foram contadas após 48 horas. Eles observaram que, para ambas linhagens celulares houve redução do número de células em concentrações de quercetina de 10 μM ($p > 0,01$), a inibição do crescimento celular pela quercetina foi confirmada por ensaios MTT. Nesse mesmo estudo, os cientistas mostram que a quercetina possui uma ação de inibir o crescimento do tumor através da indução a apoptose.

Yang et al. (2018), investigaram o efeito antiproliferativo da quercetina em células oncogênicas mutantes (mutante KRAS) e células selvagens para câncer colorretal. O efeito da quercetina sobre a viabilidade celular foi analisada pelas técnicas MTT e ensaio de formação de colônias, a apoptose foi detectada empregando citometria de fluxo com células marcadas com Anexina V-FITC. A expressão de proteínas relevantes foi examinada pela técnica de Western blotting. Os resultados mostram que células mutantes KRAS foram mais sensíveis à apoptose causada pela quercetina que as células selvagens. Eles verificaram que a ativação da caspase estava envolvida no apoptose induzida pela quercetina. Além disso, quercetina ativou de modo seletivo a quinase de membrana (c-Jun N-terminal Quinase) em células mutantes KRAS. Diante disso, o estudo sugeriu que o uso da quercetina no tratamento de câncer colorretal de células mutantes KRAS é uma possível estratégia terapêutica da doença (YANG et al., 2018).

Estudos epidemiológicos mostraram que a ingestão de quercetina por meio de fontes alimentares reduziu o risco de câncer gástrico em 43% e o câncer de cólon em 32%, bem como reduz o risco de câncer de pulmão em 51%. Nove dos onze pacientes com diferentes tipos de câncer quando receberam quercetina por administração intravenosa, apresentaram uma diminuída atividade da enzima tirosina quinase, enzima requerida no crescimento tumoral (NIEDZWIECKI et al., 2016).

Beta-caroteno

O beta-caroteno é um precursor carotenóide de vitamina A, presente em frutas e vegetais de cor amarelo-alaranjado (NOVO et al., 2013). A atividade do beta-caroteno como anticancerígeno pode estar relacionada com ação antioxidante, modulador na expressão do gene supressor tumoral e entre outras (DELLA LUCIA et al., 2016).

Shree et al. (2017) relatou em seu estudo com células MCF-7 do câncer de mama que o beta-caroteno induziu a apoptose através da modulação da expressão de marcadores de via intrínseca. O beta-caroteno aumentou a ativação de caspase-3 e diminuiu potencialmente a expressão de Bcl-2, levando a morte programada da célula cancerígena.

No estudo de Teng et al. (2016), o beta-caroteno tem efeito de sensibilizar células cancerígenas MDR (Resistência a Múltiplas Drogas) em células NCI-H460/MX20 do câncer de pulmão para tratamentos convencionais de quimioterapia.

Em seu estudo *in vivo* e *in vitro*, Kim et al. (2014) mostrou que o beta-caroteno interrompeu a metástase do fígado, por meio de regulação das expressões MMPs e TIMPs, ao nível de transcrição, ou seja, o beta-caroteno inibiu o crescimento do tumor do fígado.

Alguns estudos mostram que outra maneira do beta-caroteno interromper a metástase do fígado é regulando a expressão HIF-1 (fator induzido por hipóxia) e seus derivados genes alvos. Lim et al. (2014), mostrou em seu estudo *in vivo* que o beta-caroteno apresentou atividade inibitória do crescimento tumoral, ou seja, o beta-caroteno inibiu a tumorigênese através da indução da diferenciação neuronal regulando a expressão HIF-1 α .

Lee, Park e Kim (2013) retratam em seu estudo *in vitro* que o beta-caroteno exerceu a indução de diferenciação das células neuronais por meio de fosforilação de MAPK, sendo assim a utilização de beta-caroteno para tratamento atuou suprimindo as características de autorrenovação das células através da diminuição da expressão de marcadores de células-tronco.

Esses estudos mostram o potencial do beta-caroteno na diminuição e sensibilização das células do câncer, contribuindo para conciliar com tratamentos quimioterápicos, porém, necessitando-se de mais estudos para esclarecer melhor o

mecanismo de ação. A Figura 2 compila os principais mecanismos de ação do beta-caroteno a nível molecular.

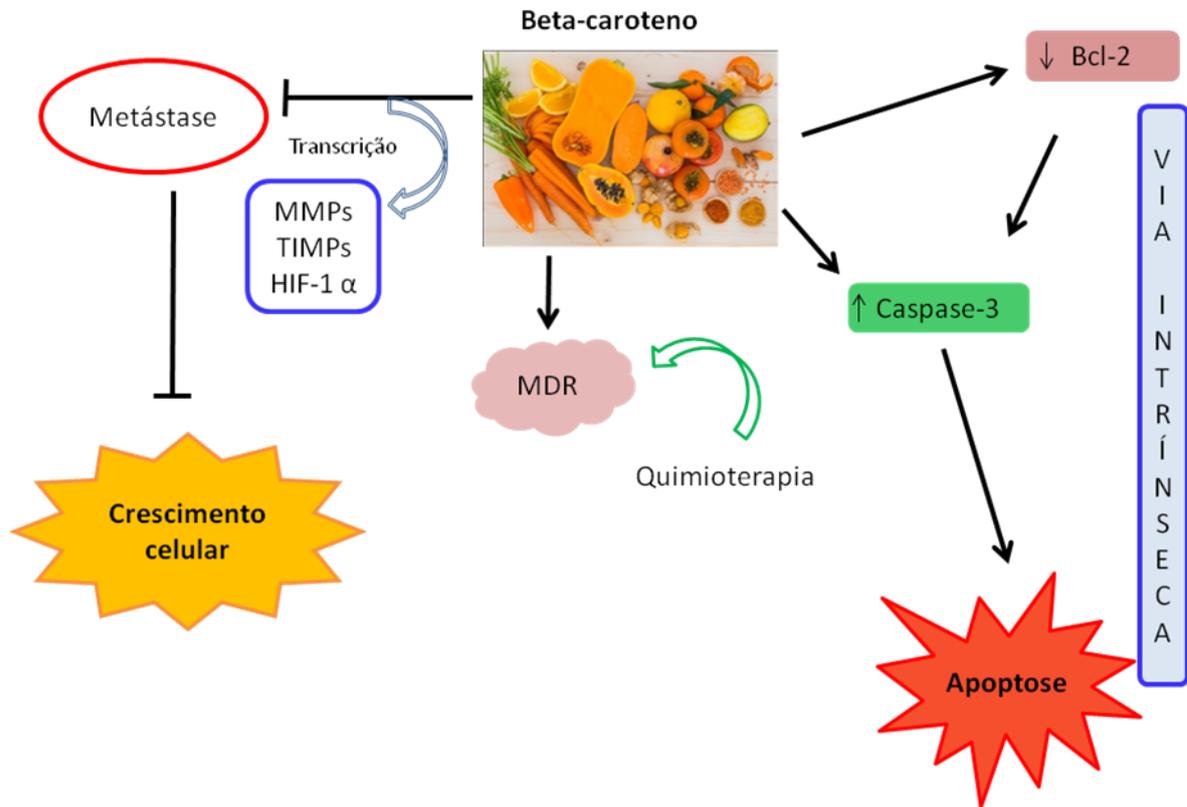


Figura 2: Mecanismo de ação do beta-caroteno

Licopeno

O licopeno é um composto carotenóide, que apresenta um elevado grau de insaturação. É encontrado em vegetais de cor vermelha, como goiaba, melancia, pitanga e o tomate, sendo este último a melhor fonte. Tem sido muito estudado pelo seu teor antioxidante, sendo atribuído como um bom agente terapêutico contra o câncer, principalmente ao câncer próstata (DELLA LUCIA et al., 2016).

Há diversas funções relacionadas ao licopeno, sendo elas, atuação em efeitos protetores contra doenças cardiovasculares, indução de parada do ciclo celular e apoptose em células cancerígenas (SOARES et al., 2013).

Estudos mostram a redução da absorção do licopeno na sua forma *in natura*, sendo que pesquisas realizadas analisaram que alimentos fontes de licopeno, como o tomate, quando levados ao processamento térmico, melhoram a biodisponibilidade,

juntamente com a presença de lipídeos. Sendo que a absorção no organismo é maior quando há uma grande concentração como em molhos (CHARLES et al., 2014).

Carnini et al. (2017), em estudo *in vitro*, demonstraram o efeito do licopeno sobre a célula HT-29, célula carcinogênica do colorretal, onde o licopeno atua na redução de pró-caspase 3, Bcl-2, levando a célula ao processo de apoptose devido aumento da expressão de Bax.

No estudo de Zhou et al (2016), o licopeno tem como principal atividade inibir o crescimento celular por meio de sinalização de ERK (Quinase regulada por sinal extracelular), onde atua regulando a entrada da célula na fase S, levando-a apoptose. Shahin et al. (2017) mostrou em seu estudo, que o licopeno inibiu a parada celular nas fases G0/G1 e G2/M em células de câncer gástrico e colorretal.

Tuzcu et al. (2012), mostraram que a ingestão de tomate em pó adicionado a alimentação diminuiu as taxas de criptas aberrantes, além disso o tomate em pó exerceu uma atividade de regulador da via de sinalização Nrf2 em células colorretal inibindo COX-2 e ocasionando a apoptose por meio da via NF-kB.

Curcumina

A curcumina é um polifenol encontrado em plantas da família *Zingiberaceae*. Está de cor amarelada e extraída do rizoma da *Curcuma longa*, sendo muito utilizada como componente na culinária asiática, em diversos pratos e temperos. Conhecida popularmente como açafrão-da-terra, cúrcuma, açafrão-da-índia, gengibre dourado, açafrão (PRASAD et al.,2014; PERES, VARGAS, SOUZA, 2015; MARCHI et al., 2016).

Além de ser utilizada na prática dietética para agregar sabor e cor, a curcumina é muito usada com finalidade medicinal, devido suas propriedades terapêuticas, antiinflamatória, antisséptica, antibacteriana, antiviral, antifúngica, antioxidante e anticancerígena (PERES, VARGAS, SOUZA, 2015; MARCHI et al.2016).

Segundo Della Lúcia et al. (2016), a curcumina tem uma importante atividade antioxidante, onde atua na proteção da célula contra danos oxidativos. O estudo *in vitro* de Bimonte et al (2015) mostrou que a curcumina possui efeito regulatório na proliferação e apoptose de adenocarcinoma de mama humano, em células MDA-MB-231. Em seu estudo *in vivo*, a curcumina atuou como agente antitumoral em células de câncer de mama, inibindo o crescimento do tumor e a angiogênese.

No estudo *in vitro* Bimonte et al (2013), com células MIA PaCa-2 do carcinoma pancreático humano, mostrou que a curcumina atua inibindo a proliferação celular e induzindo a apoptose, e inibiu a ativação do Nf-κB por meio da supressão de IKK. Zhang et al. (2018) relatou em seu estudo com células de mesotelioma murino RN5 que a curcumina induziu apoptose através da via mitocondrial, AIF (Fator Indutor de Apoptose) e inibiu a via de sinalização de PI3K-AKT-Mtor, uma importante via para proliferação celular e angiogênese.

Zhu et al. (2018), relatou em seu estudo que a curcumina inibiu a proteína YAP (proteína que atua proliferação celular e inibição da apoptose) e ativou a autofagia através da alteração da expressão LC3-II e P62 (marcadores de autofagia), fazendo com que ocorresse a diminuição do crescimento de células cancerígenas do cólon.

A curcumina possui um grande potencial anticancerígeno, atuando em várias células. Porém, necessita de mais estudos em algumas vias, que não ficaram esclarecidas sobre seu papel na proteção do câncer. Os principais mecanismos de ação da curcumina, a nível molecular, estão apresentados na Figura 3.

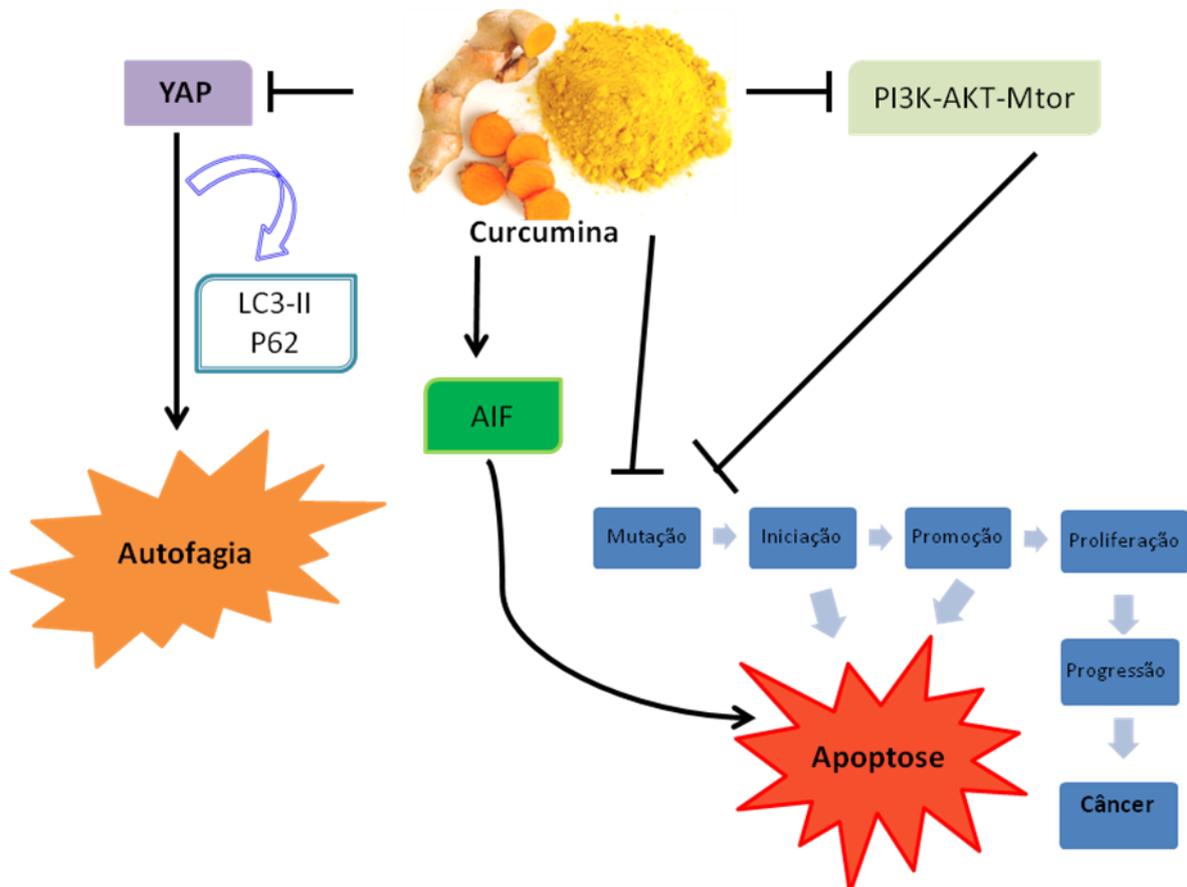


Figura 3: Mecanismos de ação da curcumina

Epigallocatequina – galato

A epigallocatequina-galato, polifenol (EGCG) é encontrado em abundância no chá verde, possuindo ação antioxidante e apresenta atividade anticancerígena (YUAN, et al., 2016; CHU et al., 2017). Segundo Liu, Zuo e Wang (2017), um dos mecanismos mais estudados para terapia antineoplásica é a apoptose.

No estudo *in vitro* de Chen et al., (2017), a EGCG atuou na diminuição da expressão de Bcl-2 e aumentou os níveis de Bax, Caspase-9/ -8/ -3, em células colorretais. Desse modo, a EGCG induziu apoptose de CSCs colorretais e reduziu a proliferação celular. Essa atividade se confirmou em outras células cancerosas, como no estudo de Liu et al., (2017), que retratou essa atividade apoptótica na regulação de expressões de vias intrínsecas.

Liu et al., (2014) relatou em seu estudo que EGCG exerceu atividade de indução da apoptose e expressão de caspase-3 e 4, supressão da expressão VEGF (Fator de crescimento vascular endotelial), ocasionando a inibição do carcinoma de células escamosas do esôfago.

Yuan et al., (2016) descreveu em seus estudos *in vitro* que, além da EGCG induzir apoptose através da regulação de Bcl-2, Bax, Caspase-9/ -3, também induziu a célula à autofagia por meio de aumentar níveis de Atgs, Beclin-1 e LC3B, sendo os principais marcadores de autofagossomo. Chen et al., (2014) e Irimie et al., (2015) relatam também em seus estudo essa atividade do EGCG induzir autofagia e apoptose.

Vários estudos mostraram a atividade antineoplásica do EGCG em células, atuando na diminuição do crescimento celular, porém, necessita-se de mais estudos *in vivo* para mostrar essa atividade. A Figura 4 mostra os principais mecanismos da epigallocatequina-galato, a nível molecular.

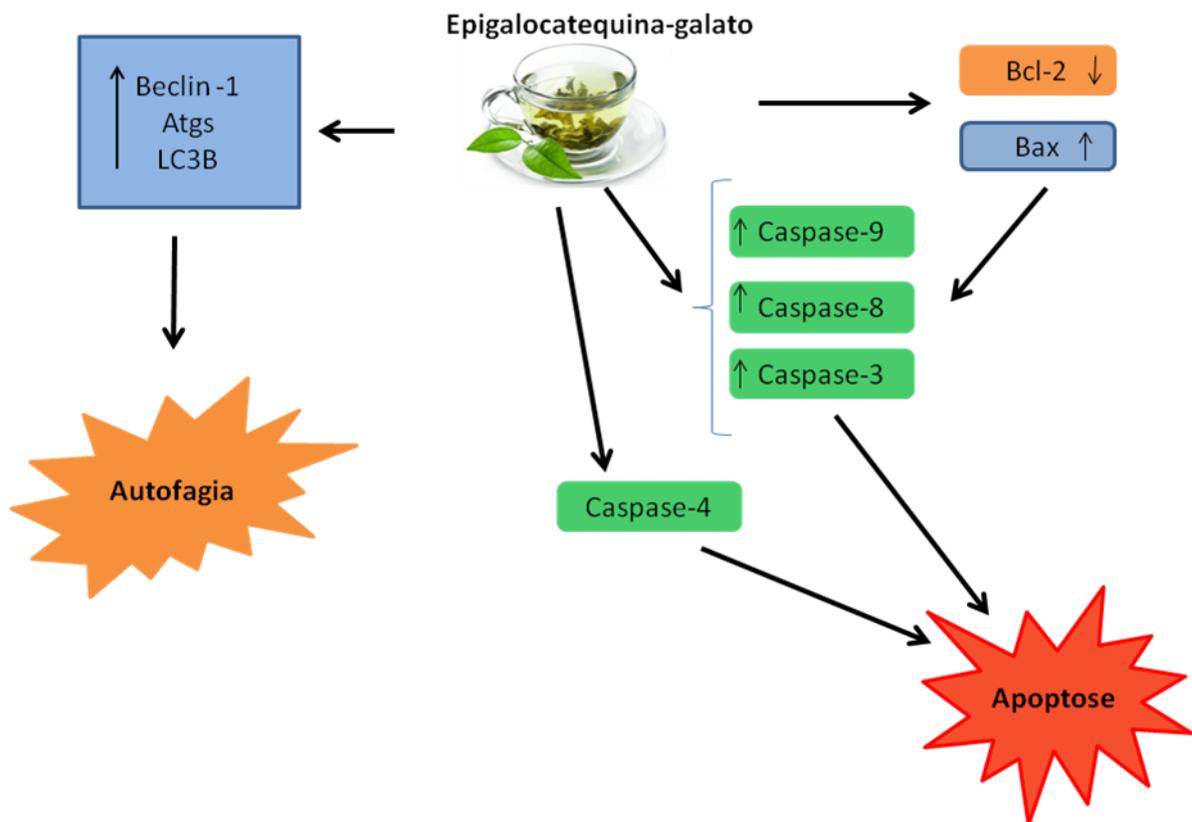


Figura 4: Mecanismos de ação da epigalocatequina-galato

Genisteína

A genisteína é uma isoflavona pertencente à classe dos flavonóides, está presente no grão de soja e em seus produtos derivados. Atua na alteração do ciclo celular e angiogênese, apoptose e inibe a metástase (SPAGNOULO et al., 2015).

Segundo o estudo de Zhou et al., (2016) com células HT-29, a genisteína exerceu atividade de indução da apoptose por meio de diminuição da expressão Bcl-2 e aumento das expressões Bax, Caspase-3, Caspase-8. No estudo de Chen et al., (2015), o aumento da concentração de genisteína acarretou no aumento da atividade apoptótica nas células MCF-7, através da regulação negativa de Bcl-2 e positiva de Bax.

Além dessa ação de indução a apoptose, a genisteína apresentou capacidade de reverter EMT (Transcrição Mesenquimal Epitelial), ou seja, atuou na diminuição da resistência a apoptose. Com essa reversão, EMT estimula TNF- α podendo induzir a apoptose (ZHOU et al., 2016).

Liu et al., (2013); Fang et al., (2016) e Li et al., (2017), trouxeram em seus estudos que a genisteína exerceu atividade na parada do ciclo celular, em específico na

fase G2/M em vários tipos de células cancerosas, levando a diminuição do crescimento celular e apoptose.

Portanto, apesar desses estudos mostrarem a atuação da genisteína na célula do câncer, mais estudos são necessários para elucidação do seu mecanismo de ação, podendo esclarecer e descobrir outras vias para a prevenção do câncer. Os mecanismos de ação da genisteína, a nível molecular, estão demonstrados na Figura 5.

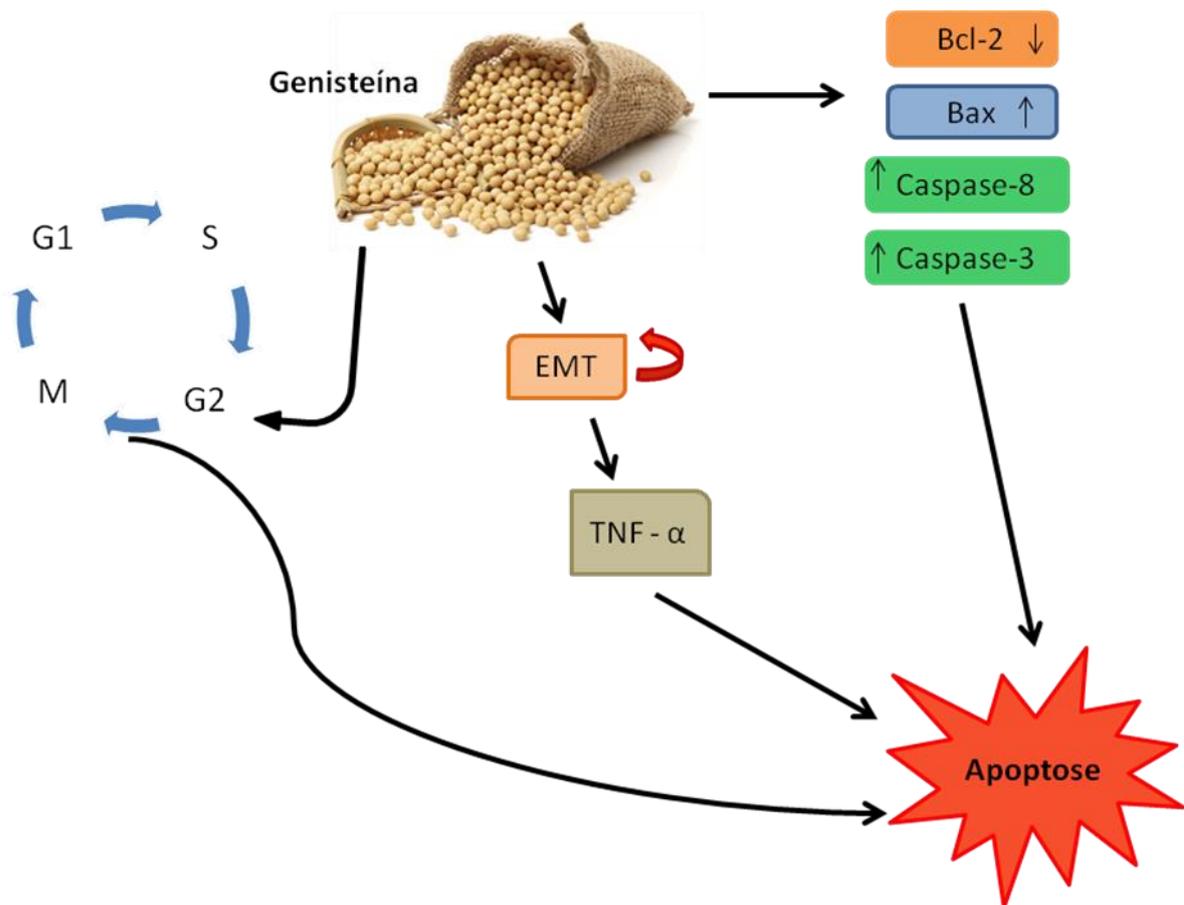


Figura 5: Mecanismos de ação da genisteína

CONCLUSÃO

Após esse estudo de revisão sobre os mecanismos de ação dos compostos bioativos na prevenção do câncer e tratamento do câncer, pode-se observar que os modos de atuação são: indução a autofagia celular, inibição de metástase e crescimento celular, indução de apoptose por meio da parada do ciclo celular e angiogênese, e regulações de expressões como Bcl-2, Bax, Caspases.

Portanto, nota-se que alguns compostos têm ação direta no mecanismo de impedir que a célula cancerosa possa avançar no seu processo de oncogênese, sendo um bom aliado no tratamento do câncer. Outros compostos necessitam ser mais estudados e explorados em seus mecanismos, para poder entender mais sobre a sua atuação na quimioprevenção.

REFERÊNCIAS

ANGST, Eliane et al. The Flavonoid Quercetin Inhibits Pancreatic Cancer Growth In Vitro and In Vivo. **Pancreas**, [s.l.], v. 42, n. 2, p.223-229, mar. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mpa.0b013e318264ccae>.

BIMONTE, Sabrina et al. Curcumin Inhibits Tumor Growth and Angiogenesis in an Orthotopic Mouse Model of Human Pancreatic Cancer. **Biomed Research International**, [s.l.], v. 2013, p.1-8, 2013. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/810423>.

BRASIL. Ministério da saúde. **INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Brasília, [entre 1996 e 2016]. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/oquee>> Acesso em: 03 de setembro de 2016.

BRASIL. Ministério da saúde. **Portal da Saúde**. Brasília, 2016. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21003-inca-estima-que-havera-596-070-novos-casos-de-cancer-em-2016> > Acesso em: 09 de setembro de 2016.

BRITO, AF et al . Acção anti-cancerígena da Quercetina no Carcinoma Hepatocelular: o papel do GLUT-1. **Rev. Port. Cir.**, Lisboa , n. 25, p. 23-30, jun. 2013 . Disponível em <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-69182013000200004&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 22 nov. 2018.

BROWN, V.A.; Patel, K.R.; Viskaduraki, M.; Crowell, J.A.; Perloff, M.; Booth, T.D.; Vasilinin, G.; Sen, A.; Schinas, A.M.; Piccirilli, G.; et al. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: Safety, pharmacokinetics, and effect on the insulin-like growth factor axis. **Cancer Research**. v. 70, p. 9003–9011, 2010.

CARINI, F et al. Colorectal cancer: an update on the effects of lycopene on tumor progression and cell proliferation. **Send To J Biol Regul Homeost Agents**, [s.l.], v. 3, n. 31, p.769-774, set. 2017.

CARTER, Lindsay G; A D'ORAZIO, John; PEARSON, Kevin J. Resveratrol and cancer: focus on in vivo evidence. **Endocrine-related Cancer**, [s.l.], v. 21, n. 3, p.209-225, 5 fev. 2014. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/erc-13-0171>.

CHARLE, N. Ishiwu et al. Effect of Thermal Processing on Lycopene, Beta-Carotene and Vitamin C Content of Tomato [Var. UC82B]. **Journal Of Food And Nutrition Sciences**, [s.l.], v. 2, n. 3, p.87-92, 2014. Science Publishing Group. <http://dx.doi.org/10.11648/j.jfns.20140203.17>.

CHEN, Chung-yi; KAO, Chiu-li; LIU, Chi-ming. The Cancer Prevention, Anti-Inflammatory and Anti-Oxidation of Bioactive Phytochemicals Targeting the TLR4 Signaling Pathway. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 19, n. 9, p.2729-2745, 12 set. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19092729>.

CHEN, Jun et al. Genistein induces apoptosis by the inactivation of the IGF-1R/p-Akt signaling pathway in MCF-7 human breast cancer cells. **Food & Function**, [s.l.], v. 6, n. 3, p.995-1000, 2015. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c4fo01141d>.

CHEN, Li et al. Autophagy Inhibition Contributes to the Synergistic Interaction between EGCG and Doxorubicin to Kill the Hepatoma Hep3B Cells. **Plos One**, [s.l.], v. 9, n. 1, e85771, 21 jan. 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0085771>.

CHEN, Yue et al. (-)-Epigallocatechin-3-Gallate Inhibits Colorectal Cancer Stem Cells by Suppressing Wnt/ β -Catenin Pathway. **Nutrients**, [s.l.], v. 9, n. 6, p.572-582, 3 jun. 2017. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu9060572>.

CHIRUMBOLO, Salvatore. Quercetin in Cancer Prevention and Therapy. **Integrative Cancer Therapies**, [s.l.], v. 12, n. 2, p.97-102, 27 jun. 2012. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1534735412448215>.

CHOW, H.H.; Garland, L.L.; Hsu, C.H.; Vining, D.R.; Chew, W.M.; Miller, J.A.; Perloff, M.; Crowell, J.A.; Alberts, D.S. Resveratrol modulates drug- and carcinogen-metabolizing enzymes in a healthy volunteer study. *Cancer Prevention Research*. V. 3, p.1168–1175, 2010.

CHU, Chenyu et al. Green Tea Extracts Epigallocatechin-3-gallate for Different Treatments. **Biomed Research International**, [s.l.], v. 2017, p.1-9, 2017. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/5615647>.

COSTA, Danielly C. Ferraz da et al. Resveratrol prevents p53 aggregation in vitro and in breast cancer cells. **Oncotarget**, [s.l.], v. 9, n. 49, p.29112-29122, 7 jun. 2018. Impact Journals, LLC. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.25631>.

COUTINHO, Diego de Sá et al. Anti-Inflammatory Effects of Resveratrol: Mechanistic Insights. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 19, n. 6, p.1812-1837, 20 jun. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19061812>.

DELLA LUCIA, Ceres Mattos et al. Pigmentos Naturais: Usos e Aplicações como Compostos Bioativos. In: COSTA, Neuza Maria Brunoro, ROSA, Carla de Oliveira Barbosa. **Alimentos Funcionais: Componentes Bioativos e Efeitos Fisiológicos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2016. Cap. 7. p. 91-106.

DENG, Xiao-hui et al. Effects of quercetin on the proliferation of breast cancer cells and expression of survivin in vitro. **Experimental And Therapeutic Medicine**, [s.l.], v. 6, n. 5, p.1155-1158, 3 set. 2013. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2013.1285>

EKSTROM, A. M. et al. Dietary quercetin intake and risk of gastric cancer: results from a population-based study in Sweden. **Annals Of Oncology**, [s.l.], v. 22, n. 2, p.438-443, 5 ago. 2010. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdq390>.

FANG, Yi et al. Quantitative phosphoproteomics reveals genistein as a modulator of cell cycle and DNA damage response pathways in triple-negative breast cancer cells. **International Journal Of Oncology**, [s.l.], v. 48, n. 3, p.1016-1028, 11 jan. 2016. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/ijo.2016.3327>.

FONTELLES, Camile Castilho et al. Nutrição e Epigenética. In: BOSCO, Simone Morelo dal; GENRO, Julia Pasqualini. **Nutrigenética e Implicações na Saúde Humana**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2012. Cap. 13. p. 179-200.

GIBELLINI, Lara et al. Quercetin and Cancer Chemoprevention. **Evidence-based Complementary And Alternative Medicine**, [s.l.], v. 2011, p.1-15, 2011. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1093/ecam/neq053>.

GOMES, A. M.f. et al. Nanoestruturas de α - lactoalbumina para o encapsulamento de quercetina com futuras aplicações em alimentos. out. 2016.

HORTS, M. A; LAJOLO, FM Biodisponibilidade dos compostos bioativos dos alimentos. [2014?] Disponível em:< <https://nutrisaude14.files.wordpress.com/2014/09/biodisponibilidade-1.pdf>> Acesso em: 25 de agosto de 2016

IRIMIE, Alexandra Iulia et al. Epigallocatechin-3-gallate suppresses cell proliferation and promotes apoptosis and autophagy in oral cancer SSC-4 cells. **Oncotargets And Therapy**, [s.l.], p.461-470, fev. 2015. Dove Medical Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2147/ott.s78358>.

JEONG, Jae-hoon et al. Effects of low dose quercetin: Cancer cell-specific inhibition of cell cycle progression. **Journal Of Cellular Biochemistry**, [s.l.], v. 106, n. 1, p.73-82, 1 jan. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.21977>.

KIM, Yoo-sun et al. β -Carotene inhibits neuroblastoma cell invasion and metastasis in vitro and in vivo by decreasing level of hypoxia-inducible factor-1 α . **The Journal Of Nutritional Biochemistry**, [s.l.], v. 25, n. 6, p.655-664, jun. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.02.006>.

KO, Jeong-hyeon et al. The Role of Resveratrol in Cancer Therapy. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 18, n. 12, p.2589-2625, 1 dez. 2017. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18122589>.

LAM, Tram Kim et al. Dietary quercetin, quercetin-gene interaction, metabolic gene expression in lung tissue and lung cancer risk. **Carcinogenesis**, [s.l.], v. 31, n. 4, p.634-642, 31 dez. 2009. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgp334>.

LEE, Hyun Ah; PARK, Seolhyun; KIM, Yuri. Effect of β -carotene on cancer cell stemness and differentiation in SK-N-BE(2)C neuroblastoma cells. **Oncology Reports**, [s.l.], v. 30, n. 4, p.1869-1877, 30 jul. 2013. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/or.2013.2643>.

LI, Sainan et al. Genistein suppresses aerobic glycolysis and induces hepatocellular carcinoma cell death. **British Journal Of Cancer**, [s.l.], v. 117, n. 10, p.1518-1528, 19 set. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2017.323>.

LIM, Ji Ye et al. β -Carotene inhibits neuroblastoma tumorigenesis by regulating cell differentiation and cancer cell stemness. **Biochemical And Biophysical Research Communications**, [s.l.], v. 450, n. 4, p.1475-1480, ago. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.07.021>.

LIU, Haojie; ZHOU, Ming. Antitumor effect of Quercetin on Y79 retinoblastoma cells via activation of JNK and p38 MAPK pathways. **Bmc Complementary And Alternative Medicine**, [s.l.], v. 17, n. 1, p.531-538, dez. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-017-2023-6>.

LIU, Lifeng et al. Molecular mechanism of epigallocatechin-3-gallate in human esophageal squamous cell carcinoma in vitro and in vivo. **Oncology Reports**, [s.l.], v. 33, n. 1, p.297-303, 20 out. 2014. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/or.2014.3555>.

LIU, Liang et al. Epigallocatechin-3-gallate promotes apoptosis and reversal of multidrug resistance in esophageal cancer cells. **Pathology - Research And Practice**, [s.l.], v. 213, n. 10, p.1242-1250, out. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2017.09.006>.

LIU, Liang; ZUO, Jing; WANG, Guangda. Epigallocatechin-3-gallate suppresses cell proliferation and promotes apoptosis in Ec9706 and Eca109 esophageal carcinoma cells. **Oncology Letters**, [s.l.], v. 14, n. 4, p.4391-4395, 3 ago. 2017. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/ol.2017.6712>.

LIU, Yan-long et al. Genistein Induces G2/M Arrest in Gastric Cancer Cells by Increasing the Tumor Suppressor PTEN Expression. **Nutrition And Cancer**, [s.l.], v. 65, n. 7, p.1034-1041, out. 2013. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2013.810290>.

LIU, Yu et al. Resveratrol inhibits the proliferation and induces the apoptosis in ovarian cancer cells via inhibiting glycolysis and targeting AMPK/mTOR signaling pathway. **Journal Of Cellular Biochemistry**, [s.l.], v. 119, n. 7, p.6162-6172, 16 abr. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.26822>.

MARCHI, Juliana Pelissari et al. CURCUMA LONGA L., O AÇAFRÃO DA TERRA, E SEUS BENEFÍCIOS MEDICINAIS. **Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar**, [s.l.], v. 20, n. 3, p.189-194, 30 mar. 2016. Universidade Paranaense. <http://dx.doi.org/10.25110/arqsaude.v20i3.2016.5871>.

NIEDZWIECKI, Aleksandra et al. Anticancer Efficacy of Polyphenols and Their Combinations. **Nutrients**, [s.l.], v. 8, n. 9, p.552-568, 9 set. 2016. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu8090552>.

NOVO, Rosangela et al. Effect of Beta-Carotene on Oxidative Stress and Expression of Cardiac Connexin 43. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s.l.], v. 101, n. 3, p.233-239, set. 2013. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20130160>.

PERES, Anne Seliprandy; VARGAS, Eliza Garonci Alves; SOUZA, Vagner Rocha Simonin de. PROPRIEDADES FUNCIONAIS DA CÚRCUMA NA SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL. **Reinpec**, [s.l.], v. 1, n. 2, p.218-229, 10 dez. 2015. Faculdade Redentor. <http://dx.doi.org/10.20951/2446-6778/v1n2a15>.

PRASAD, Sahdeo et al. Curcumin, a component of golden spice: From bedside to bench and back. **Biotechnology Advances**, [s.l.], v. 32, n. 6, p.1053-1064, nov. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2014.04.004>.

ROSIM, Mariana Papaléo et al. Aspectos Nutrigenéticos do Câncer. In: BOSCO, Simone Morelo dal; GENRO, Julia Pasqualini. **Nutrigenética e Implicações na Saúde Humana**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2012. Cap. 12. p. 163-177.

SAHIN, Kazim et al. Lycopene: Multitargeted Applications in Cancer Therapy. **Natural Products And Cancer Drug Discovery**, [s.l.], p.79-108, 5 jul. 2017. InTech. <http://dx.doi.org/10.5772/68131>.

SEUFI, Alaaeddeen M et al. Preventive effect of the flavonoid, quercetin, on hepatic cancer in rats via oxidant/antioxidant activity: molecular and histological evidences. **Journal Of Experimental & Clinical Cancer Research**, [s.l.], v. 28, n. 1, p.80-87, 2009. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-9966-28-80>.

SHREE, G. Sowmya et al. β -carotene at physiologically attainable concentration induces apoptosis and down-regulates cell survival and antioxidant markers in human breast cancer (MCF-7) cells. **Molecular And Cellular Biochemistry**, [s.l.], v. 436, n. 1-2, p.1-12, 26 maio 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11010-017-3071-4>.

SOARES, Elaine dos R. *et al.* Compostos bioativos em alimentos, estresse oxidativo e inflamação: uma visão molecular da nutrição. **Revista Hospital Universitário Pedro Henesto**, Rio de Janeiro, 2015; 14(3): 64-72. Disponível em: <http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=571> Acesso em: 16 de agosto de 2016.

SOARES, Nathalia da Costa Pereira et al. Licopeno induz parada de ciclo celular e apoptose em linhagem humana de câncer de cólon. **Revista de Ciências Médicas e**

Biológicas, [s.l.], v. 12, n. 2, p.143-148, 8 nov. 2013. Universidade Federal da Bahia. <http://dx.doi.org/10.9771/cmbio.v12i2.7176>.

SPAGNUOLO, Carmela et al. Genistein and Cancer: Current Status, Challenges, and Future Directions. **Advances In Nutrition**, [s.l.], v. 6, n. 4, p.408-419, 1 jul. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.3945/an.114.008052>.

SPAGNUOLO, Carmela; MOCCIA, Stefania; RUSSO, Gian Luigi. Anti-inflammatory effects of flavonoids in neurodegenerative disorders. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 153, p.105-115, jun. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.001>.

TAN, Lijun et al. Resveratrol inhibits ovarian tumor growth in an in vivo mouse model. **Cancer**, [s.l.], v. 122, n. 5, p.722-729, 30 nov. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.29793>.

TENG, Yu-ning et al. β -carotene reverses multidrug resistant cancer cells by selectively modulating human P-glycoprotein function. **Phytomedicine**, [s.l.], v. 23, n. 3, p.316-323, mar. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2016.01.008>.

TUZCU, Mehmet et al. Tomato powder impedes the development of azoxymethane-induced colorectal cancer in rats through suppression of COX-2 expression via NF- κ B and regulating Nrf2/HO-1 pathway. **Molecular Nutrition & Food Research**, [s.l.], v. 56, n. 9, p.1477-1481, 1 ago. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201200130>.

VALLIANOU, Natalia G et al. Resveratrol and Cancer. **Hospital Chronicles**, [s.l.], v. 3, n. 10, p.137-144, 29 out. 2105.

WU, Mo-li et al. Short-Term Resveratrol Exposure Causes In Vitro and In Vivo Growth Inhibition and Apoptosis of Bladder Cancer Cells. **Plos One**, [s.l.], v. 9, n. 2, p.89806-89809, 25 fev. 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0089806>

WU, Xiaoxue et al. Resveratrol induces apoptosis in SGC-7901 gastric cancer cells. **Oncology Letters**, [s.l.], p.2949-2956, 28 jun. 2018. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/ol.2018.9045>.

YIN, Hai-tao et al. In vitro and in vivo Evaluation of the Antitumor Efficiency of Resveratrol Against Lung Cancer. **Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention**, [s.l.], v. 14, n. 3, p.1703-1706, 30 mar. 2013. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention. <http://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.3.1703>

YANG, Yiwen et al. Quercetin preferentially induces apoptosis in KRAS-mutant colorectal cancer cells via JNK signaling pathways. **Cell Biology International**, [s.l.], p.1-7, 11 set. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cbin.11055>.

YOUSEF, Michael; VLACHOGIANNIS, Ioannis; TSIANI, Evangelia. Effects of Resveratrol against Lung Cancer: In Vitro and In Vivo Studies. **Nutrients**, [s.l.], v. 9, n. 11, p.1231-1244, 10 nov. 2017. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu9111231>

YUAN, Chien-han et al. Epigallocatechin gallate sensitizes cisplatin-resistant oral cancer CAR cell apoptosis and autophagy through stimulating AKT/STAT3 pathway and suppressing multidrug resistance 1 signaling. **Environmental Toxicology**, [s.l.], v. 32, n. 3, p.845-855, 20 maio 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/tox.22284>

ZHU, Jing et al. Curcumin Induces Autophagy via Inhibition of Yes-Associated Protein (YAP) in Human Colon Cancer Cells. **Medical Science Monitor**, [s.l.], v. 24, p.7035-7042, 3 out. 2018. International Scientific Information, Inc.. <http://dx.doi.org/10.12659/msm.910650>.

ZHANG, Chengke et al. Curcumin induces apoptosis and inhibits angiogenesis in murine malignant mesothelioma. **International Journal Of Oncology**, [s.l.], p.2531-2541, 21 set. 2018. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/ijo.2018.4569>.

ZHOU, Panpan et al. Genistein induces apoptosis of colon cancer cells by reversal of epithelial-to-mesenchymal via a Notch1/NF- κ B/sluc/E-cadherin pathway. **Bmc Cancer**, [s.l.], v. 17, n. 1, p.1-10, dez. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-017-3829-9>.

ZHOU, Shengkang et al. Inhibitory effect of lycopene against the growth of human gastric cancer cells. **Africa Journal Of Traditional Complementary And Alternative Medicine**, [s.l.], v. 13, n. 4, p.184-190, 3 jul. 2016. African Traditional Herbal Medicine Supporters Initiative (ATHMSI). <http://dx.doi.org/10.21010/ajtcam.v13i4.24>.

ANEXO

Instruções aos Autores

Última atualização: 6 de agosto de 2016.

1. Escopo e política

A Nutrivisa – Revista de Nutrição e Vigilância em Saúde (*Journal of Nutrition and Health Surveillance*) é um periódico acadêmico-científico editado pelo **Grupo de Pesquisa em Alimentos e Nutrição: Ciência, Biotecnologia e Vigilância em Saúde** da Universidade Estadual do Ceará (UECE), vinculado ao CNPq.

Seu objetivo é publicar artigos acadêmicos e científicos originais na área de Alimentos, Nutrição e Vigilância em Saúde.

A Nutrivisa apresenta-se em formato eletrônico, de livre acesso, com periodicidade quadrimestral (março/junho, julho/outubro e novembro/fevereiro).

2. Seleção de material

Todo trabalho enviado à Revista deve ser em português, inglês ou espanhol, não podendo ter sido publicado integralmente ou submetido concomitantemente a avaliação de outros periódicos.

Avalia-se a originalidade e a relevância do tema, a qualidade da metodologia utilizada, a clareza do texto, a atualidade da pesquisa, e a adequação às normas de editoração desta Revista.

Toda submissão segue para arbitragem por até três pareceristas qualificados na área em questão, que decidem pela publicação, revisão ou não-publicação do material.

Caso o manuscrito esteja disponível em várias línguas e seja de interesse do autor, o artigo poderá ser disponibilizado nas referidas línguas (português/inglês/espanhol).

3. Categoria das submissões

A Revista avalia os seguintes materiais para publicação:

1. **Artigo original:** textos analíticos resultantes de pesquisas sobre temas relacionados à temática alimentos, nutrição e vigilância em saúde.

2. **Artigo de revisão:** textos analíticos resultantes de revisões da literatura científica sobre assuntos relacionados aos temas alimentos, nutrição e vigilância em saúde. O artigo de revisão deve ser claro, com objetivos científicos de interesse, argumentação lógica, crítica teórica-metodológica dos trabalhos consultados e síntese conclusiva.

3. **Artigo especial:** artigos a convite sobre temas em evidência.

Observação: trabalhos resultantes de pesquisas só serão aceitos caso a pesquisa em questão tenha sido realizada nos três anos anteriores à data de submissão do manuscrito.

4. Documentos para submissão de trabalhos

Todos os artigos devem ser submetidos através do **Formulário para Envio de Trabalhos**, juntamente com a **Carta para Submissão de Trabalhos** devidamente preenchida, assinada pelos autores e digitalizada (escaneada).

Resultados de pesquisas com seres humanos ou animais devem ser acompanhados do número do **Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) da Plataforma Brasil**, ou então do parecer do Comitê de Ética em Pesquisa de sua instituição.

Patrocínios, subsídios, apoios e possíveis conflitos de interesses devem ser enunciados na primeira página do artigo, junto à identificação dos autores. Se esses elementos não forem mencionados, será entendido que não existiram.

5. Normas técnicas para submissão de artigos

Os trabalhos devem ser apresentados em formato eletrônico, em arquivo .DOC ou .DOCX.

O artigo deve ter no máximo 25 páginas e seguir esta formatação:

- Tamanho de página: A4
- Fonte: Times New Roman
- Tamanho dos títulos: 18 negrito
- Tamanho dos subtítulos: 14 negrito
- Tamanho do corpo do texto: 12 normal
- Espaçamento entre linhas: 1,5
- Páginas numeradas.

- Itálico para palavras estrangeiras, palavras em destaque, e títulos de livros mencionados no corpo do artigo.
- Citações com mais de 3 linhas: tamanho 10 com recuo de 4cm da margem esquerda.
- Notas de rodapé deverão vir numeradas e incluídas no final do trabalho.
- Tabelas e figuras: limitadas a 5, devem vir no corpo do artigo, mas também poderão ser solicitadas em arquivos separados, caso a editoria julgue necessário.

A primeira página do trabalho deve conter **somente**:

- Título do trabalho em português e inglês.
- Nome completo dos autores.
- E-mail, telefone e endereço domiciliar dos autores.
- Afiliação dos autores (instituição e departamento, cidade, estado, país).
- Referência curricular resumida (máximo de 2 linhas por autor).
- Endereço (URL) do Currículo Lattes dos autores.
- Notificação de patrocínios, subsídios, apoios ou conflitos de interesse, caso necessário.

A segunda página deve conter **somente**:

- Título do trabalho em português e inglês;
- Resumo em português com até 200 palavras;
- Resumo em inglês (*abstract*) com até 200 palavras;
- Palavras-chave (de três a seis), de preferência contempladas pelo DeCS (Descritores em Ciências da Saúde);
- Palavras-chave em inglês (*keywords*);
- **Observação:** Artigos com erros de tradução no *abstract* serão devolvidos ao autor até a correção dos mesmos.

A terceira página em diante deve conter o artigo propriamente dito. Sua estrutura deve apresentar:

- Introdução (incluindo objetivos e justificativa)
- Metodologia
- Resultados e Discussão
- Conclusão
- Notas de final de texto

- Referências
- Apêndices e anexos (se houver)

6. Normas para citações e referências

As citações e referências devem seguir a **ABNT** – Associação Brasileira de Normas Técnicas, especificamente a **NBR 10520 (para apresentação de citações)** e a **NBR 6023 (para elaboração de referências)**.

As citações devem ser indicadas no texto pelo sistema AUTOR-DATA de chamada.

Trabalhos submetidos fora dessas normas, ou que não contenham todas as devidas referências, serão devolvidos ao autor.

Recomendamos utilizar o **Sistema MORE – Mecanismo Online para Referências** para auxílio na elaboração das citações e referências.

Importante: as referências, de abrangência nacional e internacional, devem ser, em sua maioria, relevantes e atualizadas (até os últimos cinco anos), sendo aceitáveis fora desse período caso constituam referencial primário ou clássico sobre um determinado assunto. No caso de teses e dissertações, recomenda-se que sejam citados, preferencialmente, os artigos resultantes das mesmas.