Quimioprevenção do Câncer

Renato Heidor

Carcinogênese

Processo de desenvolvimento do câncer

Origem: alteração genética em uma célula

Exposição ambiental

Herdada

Espontânea

Mutação

Mutações são hereditárias. Tumores são clonais.

Pitot. Fundamentals of Oncology 2002 4th edition

Carcinogênese

Qualquer gene mutado pode dar origem ao câncer?

1969: Oncogene *SRC, HRAS* → Exposição ambiental

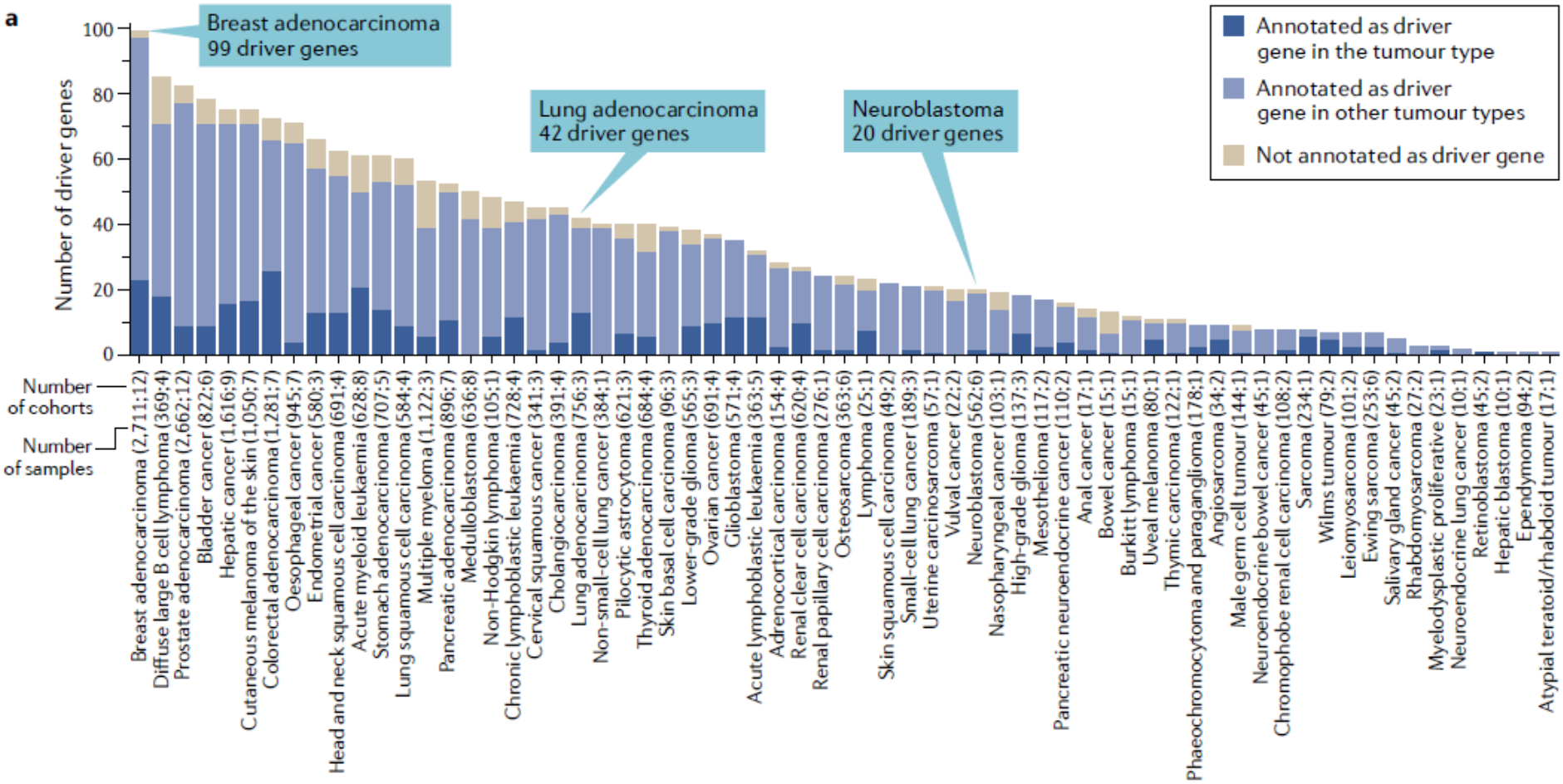
1985: Supressor de tumor *RB1* → Herdada

Genes *drivers*: "guiam" a carcinogênese, conferindo vantagens seletivas de crescimento em células de tecidos somáticos.

Desafio da pesquisa em carcinogênese: identificação dos genes *drivers*

Martínez-Jiménez *et al.* A compendium of mutational cancer driver genes. *Nat Rev Cancer* **20,** 555–572 (2020)

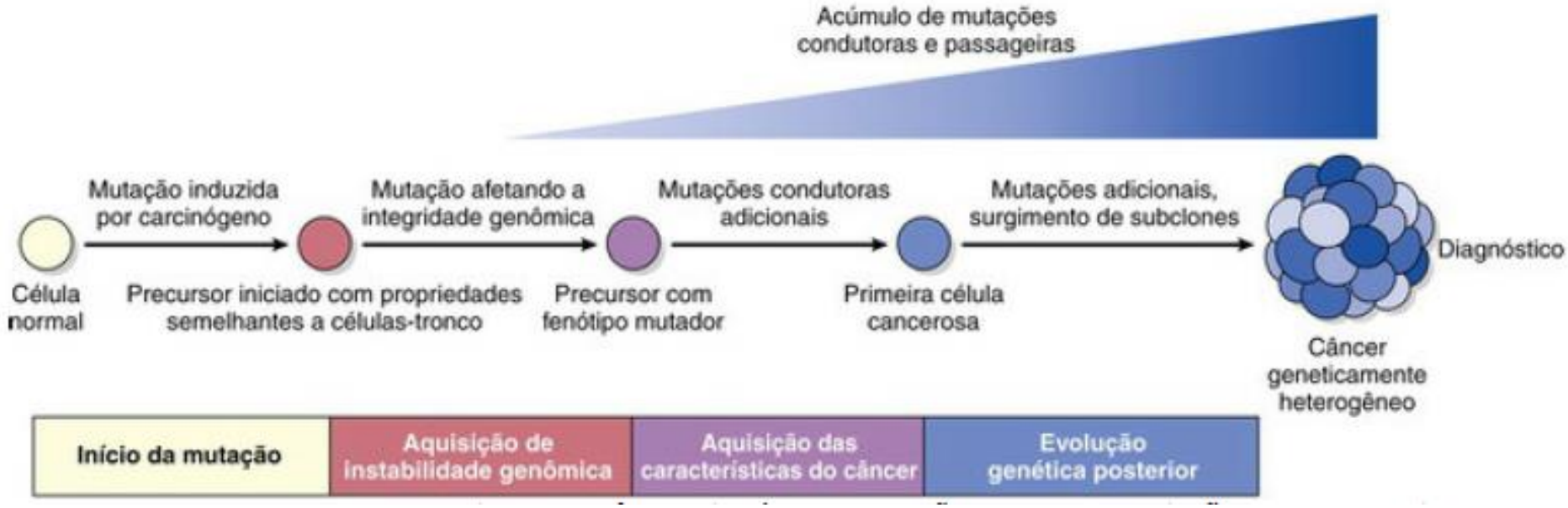
Carcinogênese



Martínez-Jiménez *et al.* A compendium of mutational cancer driver genes. *Nat Rev Cancer* **20,** 555–572 (2020)

Carcinogênese

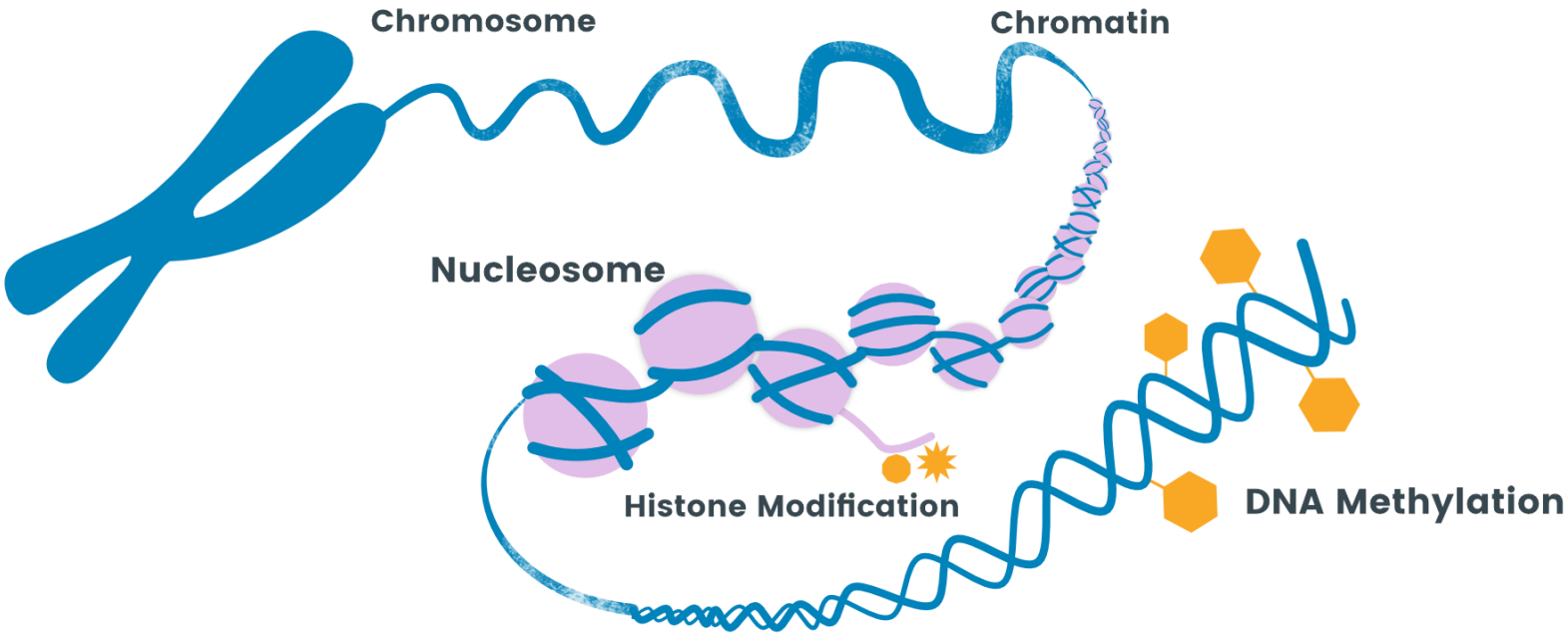
Genes *Passengers*



Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças 9ª edição

Carcinogênese

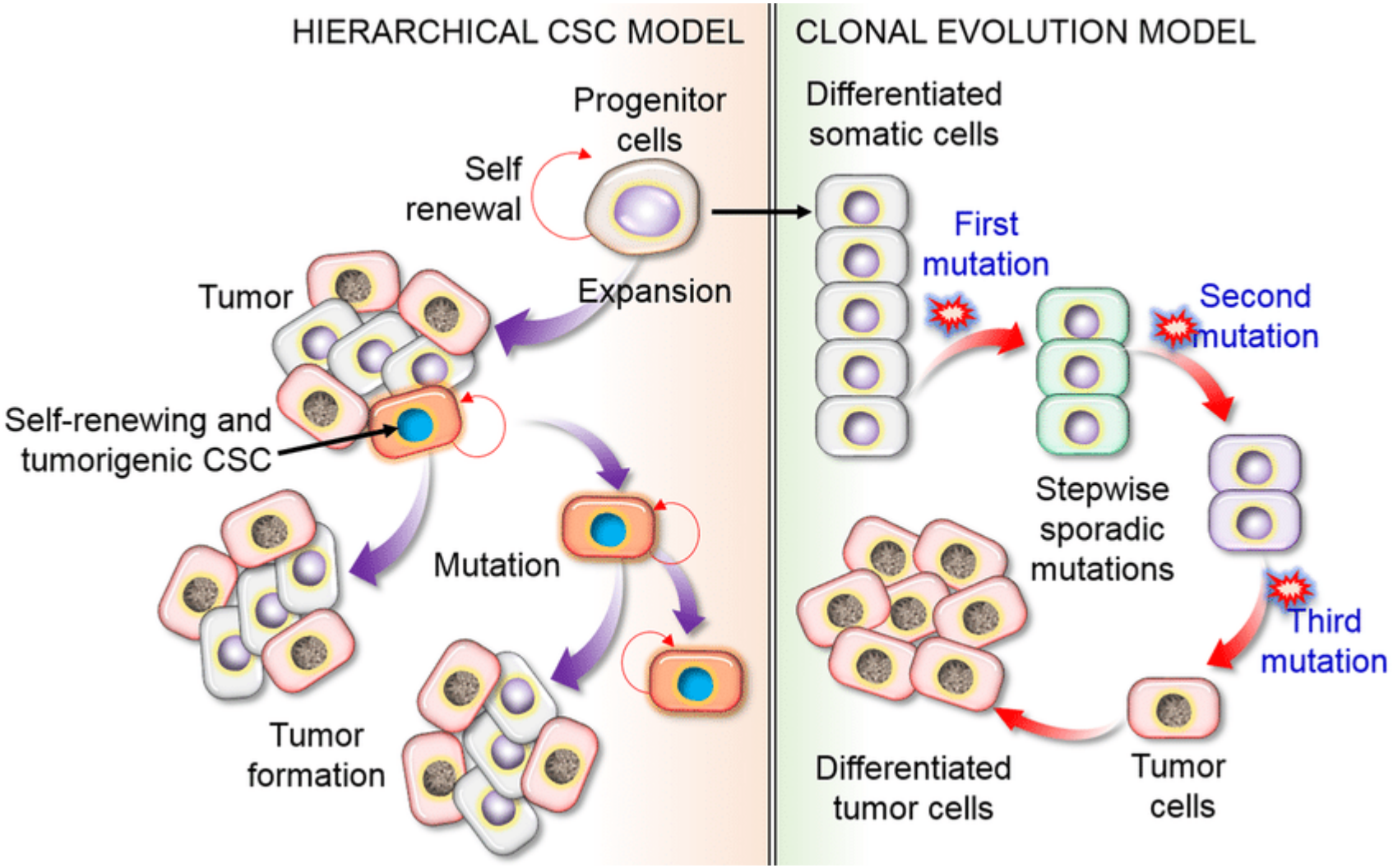
Carcinogênese e epigenética



Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças 9ª edição

Carcinogênese

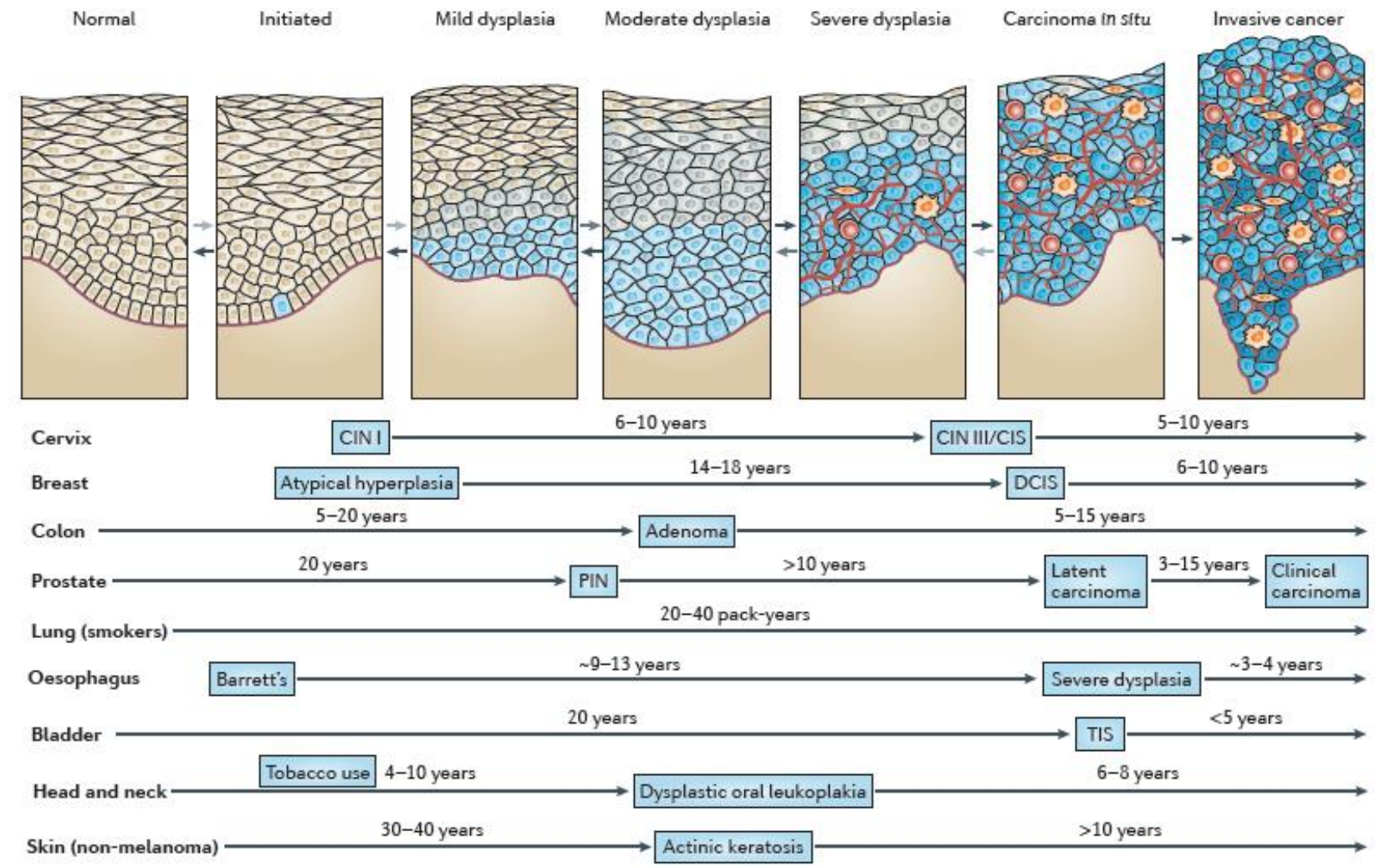
O câncer é heterogêneo



Nguyen , et al., Nat Rev Cancer, 2012

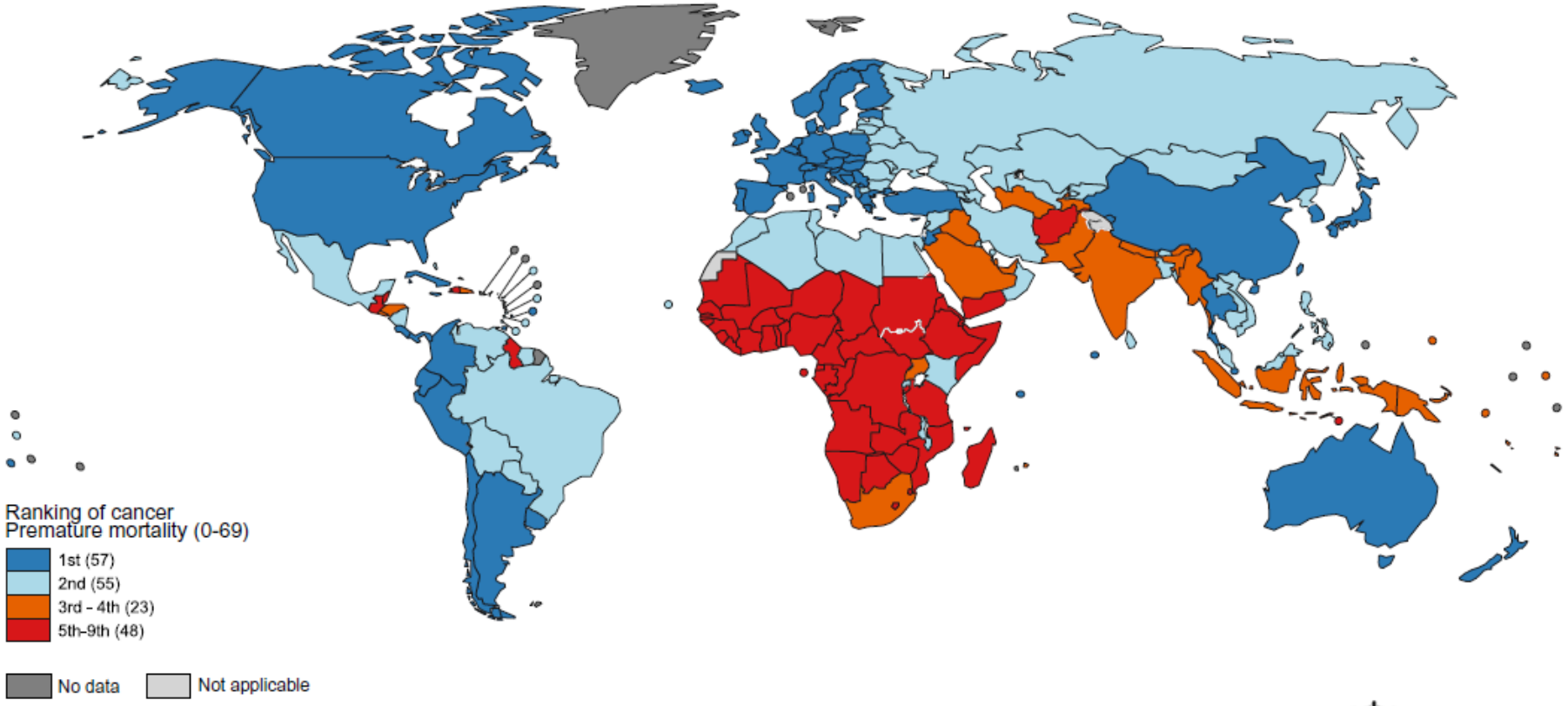
Carcinogênese

O câncer é um processo lento....



Umar et al., *Nat Rev Cancer* 2012

Epidemiologia do Câncer



Sung et al CA Cancer J Clin **2021**; 0:1-41

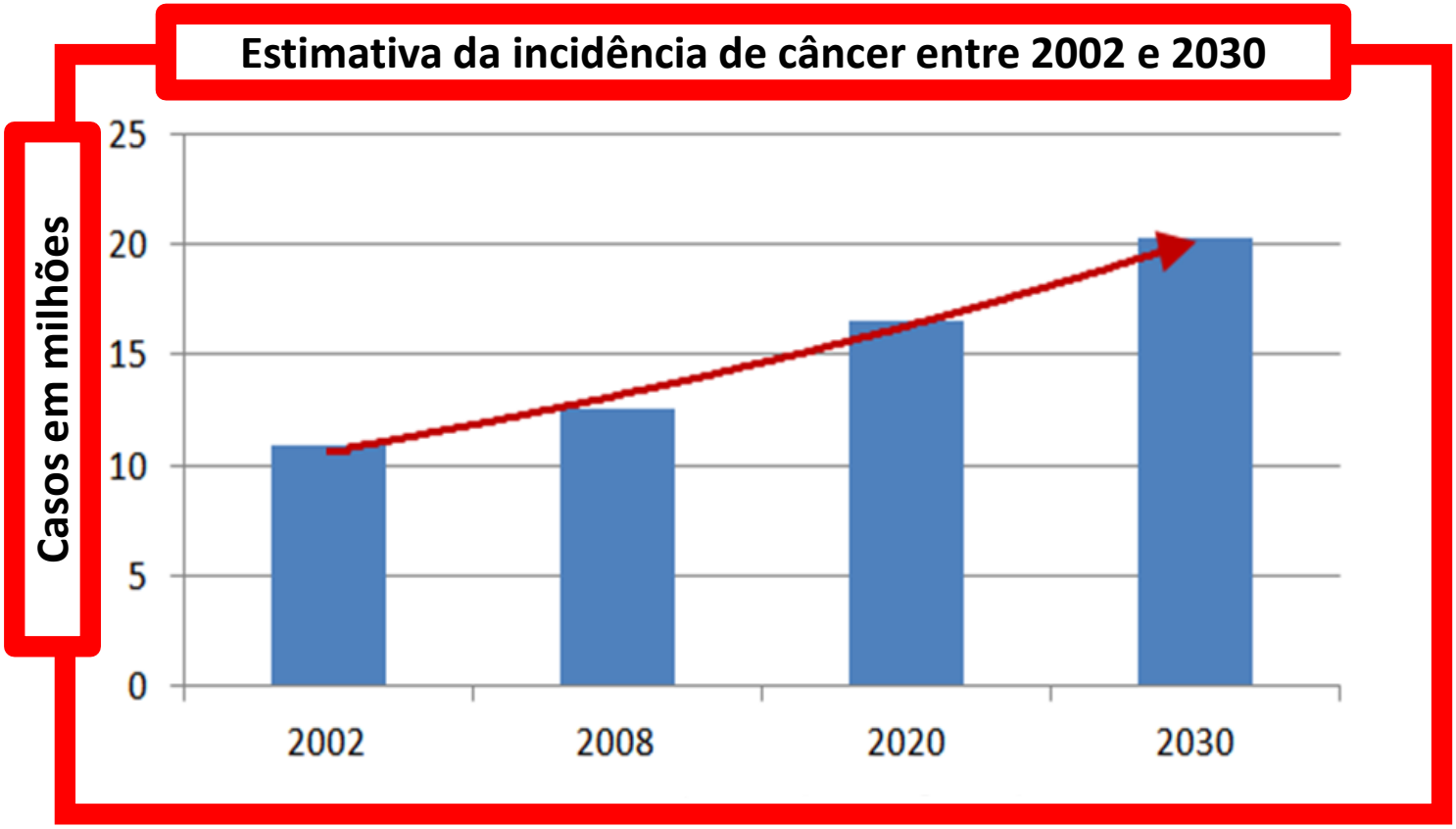
Epidemiologia do Câncer

TABLE 1. New Cases and Deaths for 36 Cancers and All Cancers Combined in 2020

CANCER SITE	NO. OF NEW CASES	(% OF ALL SITES)	NO. OF NEW DEATHS	(% OF ALL SITES)
Female breast	2,261,419	(11.7)	684,996	(6.9)
Lung	2,206,771	(11.4)	1,796,144	(18.0)
Prostate	1,414,259	(7.3)	375,304	(3.8)
Nonmelanoma of skin[a]	1,198,073	(6.2)	63,731	(0.6)
Colon	1,148,515	(6.0)	576,858	(5.8)
Stomach	1,089,103	(5.6)	768,793	(7.7)
Liver	905,677	(4.7)	830,180	(8.3)
Rectum	732,210	(3.8)	339,022	(3.4)
Cervix uteri	604,127	(3.1)	341,831	(3.4)
Esophagus	604,100	(3.1)	544,076	(5.5)
All sites	19,292,789		9,958,133	

Sung et al CA Cancer J Clin **2021**; 0:1-41

Epidemiologia do Câncer

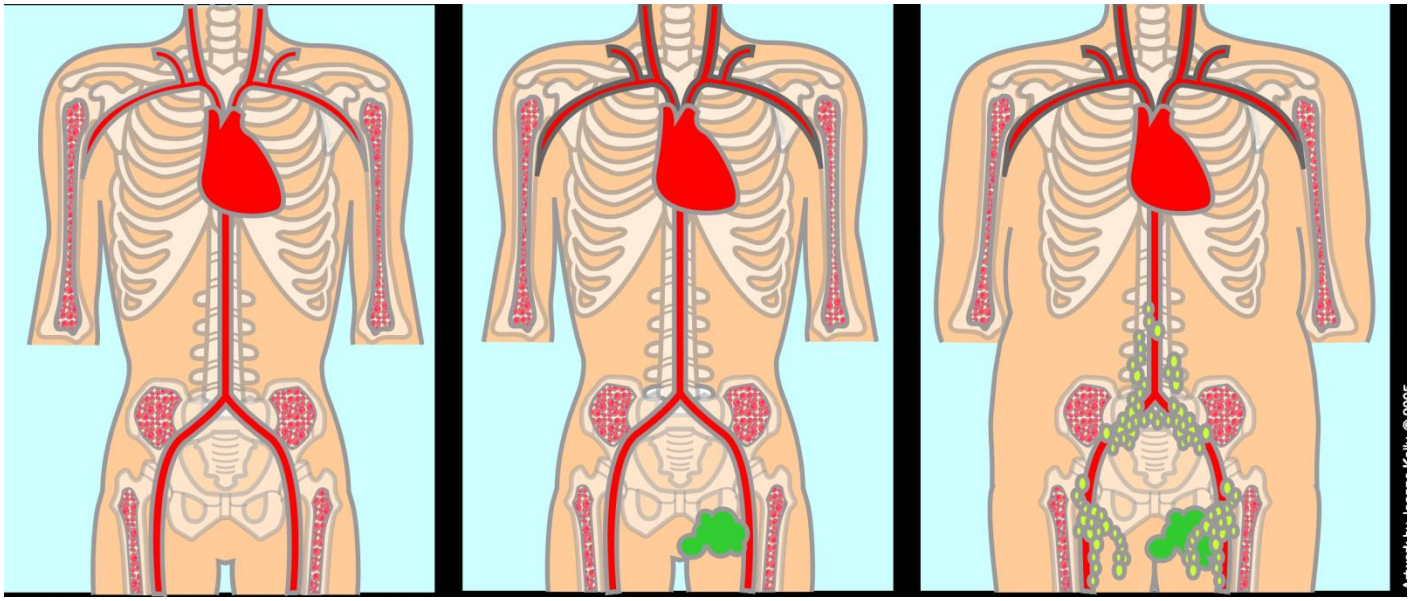


GLOBOCAN 2012 (IARC) , Section of Cancer Information (20/5/2014)

US Center for Disease Control

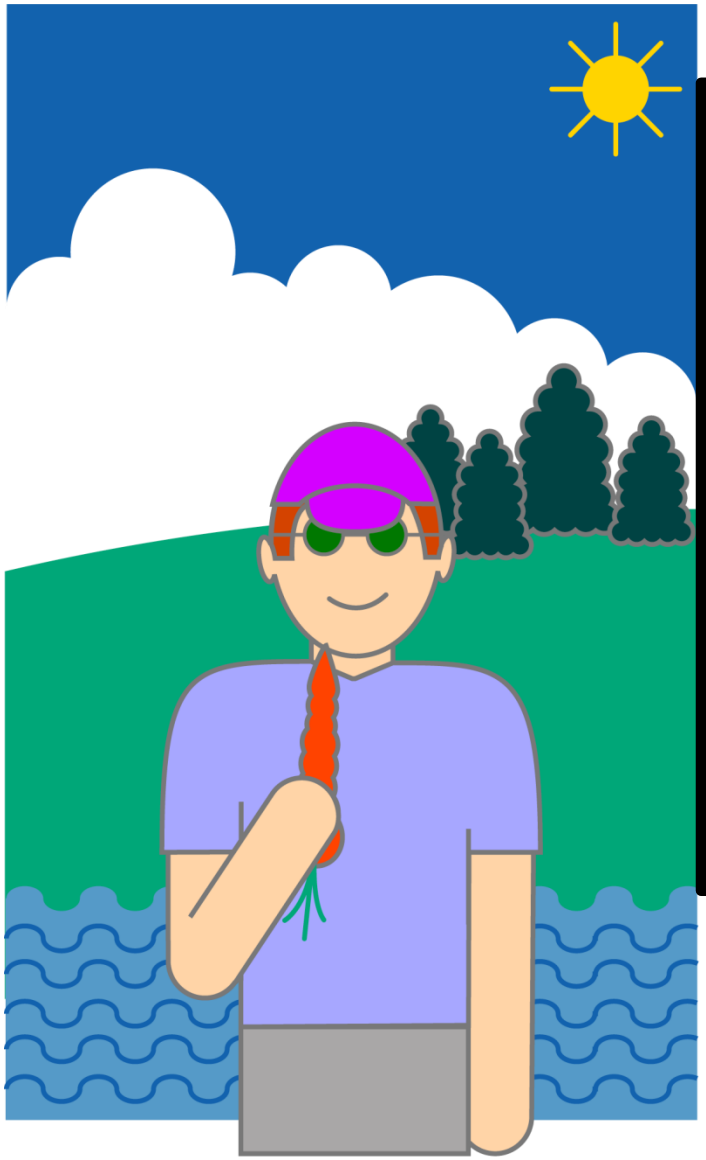
Epidemiologia do Câncer

Fatores Internos + **Fatores Externos (ambientais)**



Tempo

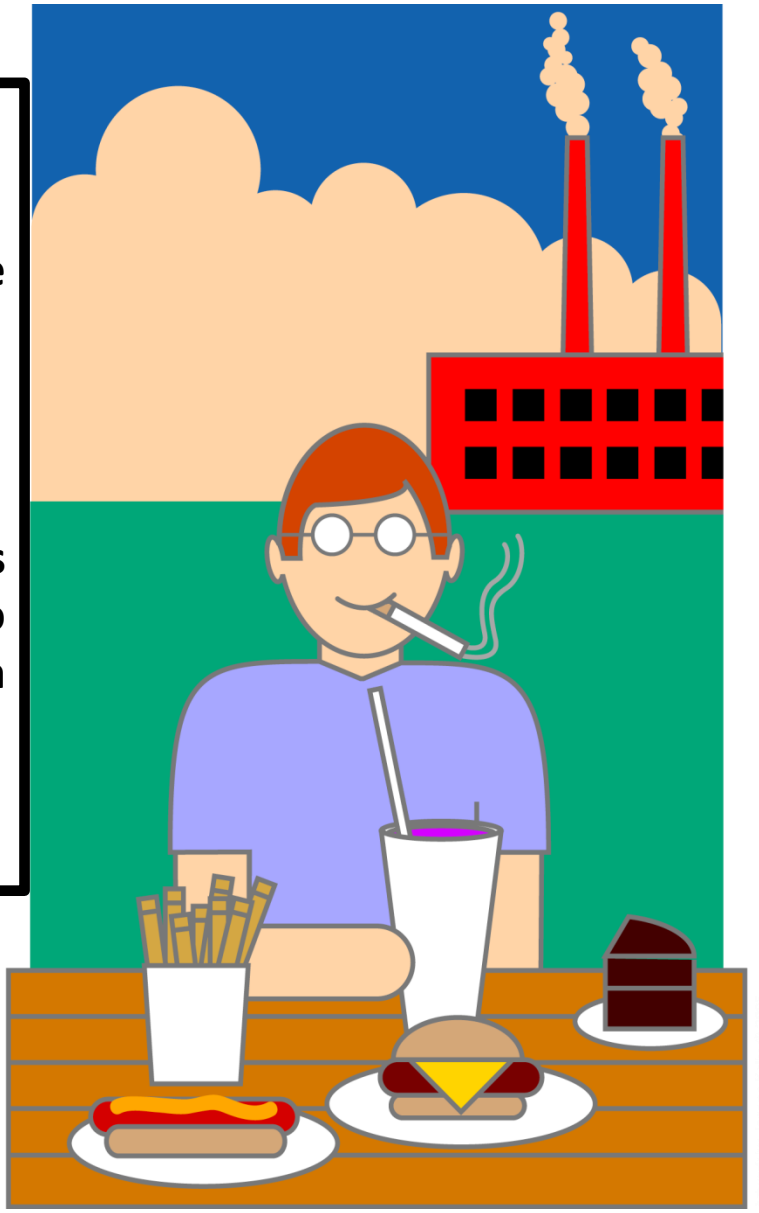
Epidemiologia do Câncer



Ambiente

Tudo que interage com o organismo.

2 em cada 3 casos de câncer estão associados com fatores ambientais.

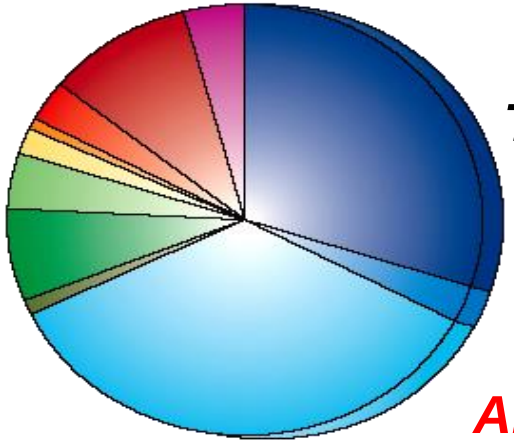


Relação Alimentação e Câncer

Proporção de Mortes por Câncer Ligadas a Fatores de Risco

Tabaco	29–31 %
Alimentação	20–50 %(35%)
Infecções: bactérias, vírus	10–20 %
Radiação ionizante	5–7 %
Ocupação	2–4 %
Poluição: ar, água, alimento	1–5 %

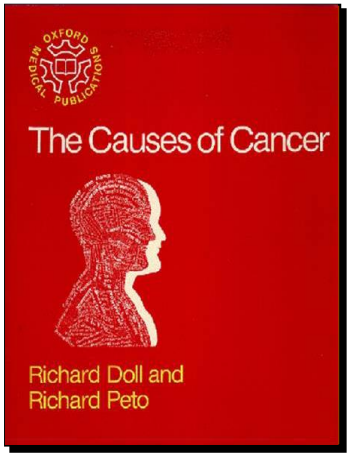
Fonte: Doll R. (UK data) Recent Results in Cancer Research 1998; 154:3-21.



Tabaco 30%

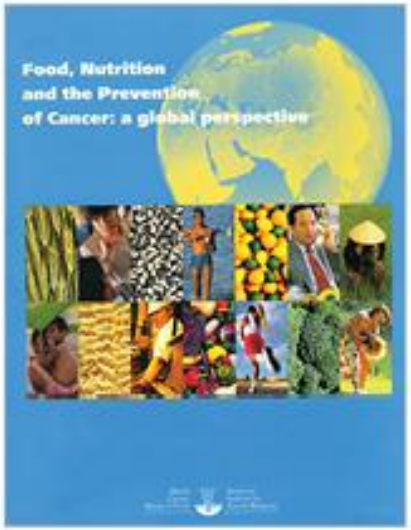
Alimentação 35%

Relação Alimentação e Câncer

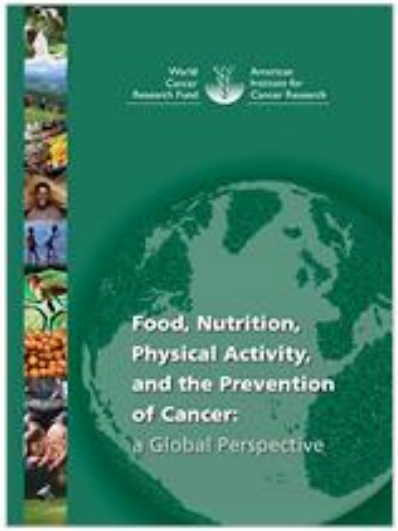


1982

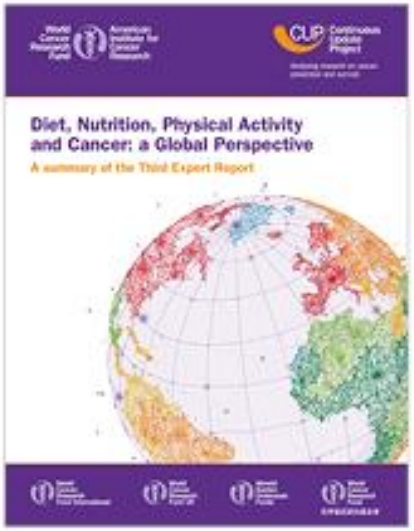
1/3 de todas as mortes ocasionadas pelo câncer podem ser atribuídas a fatores da dieta.



1997

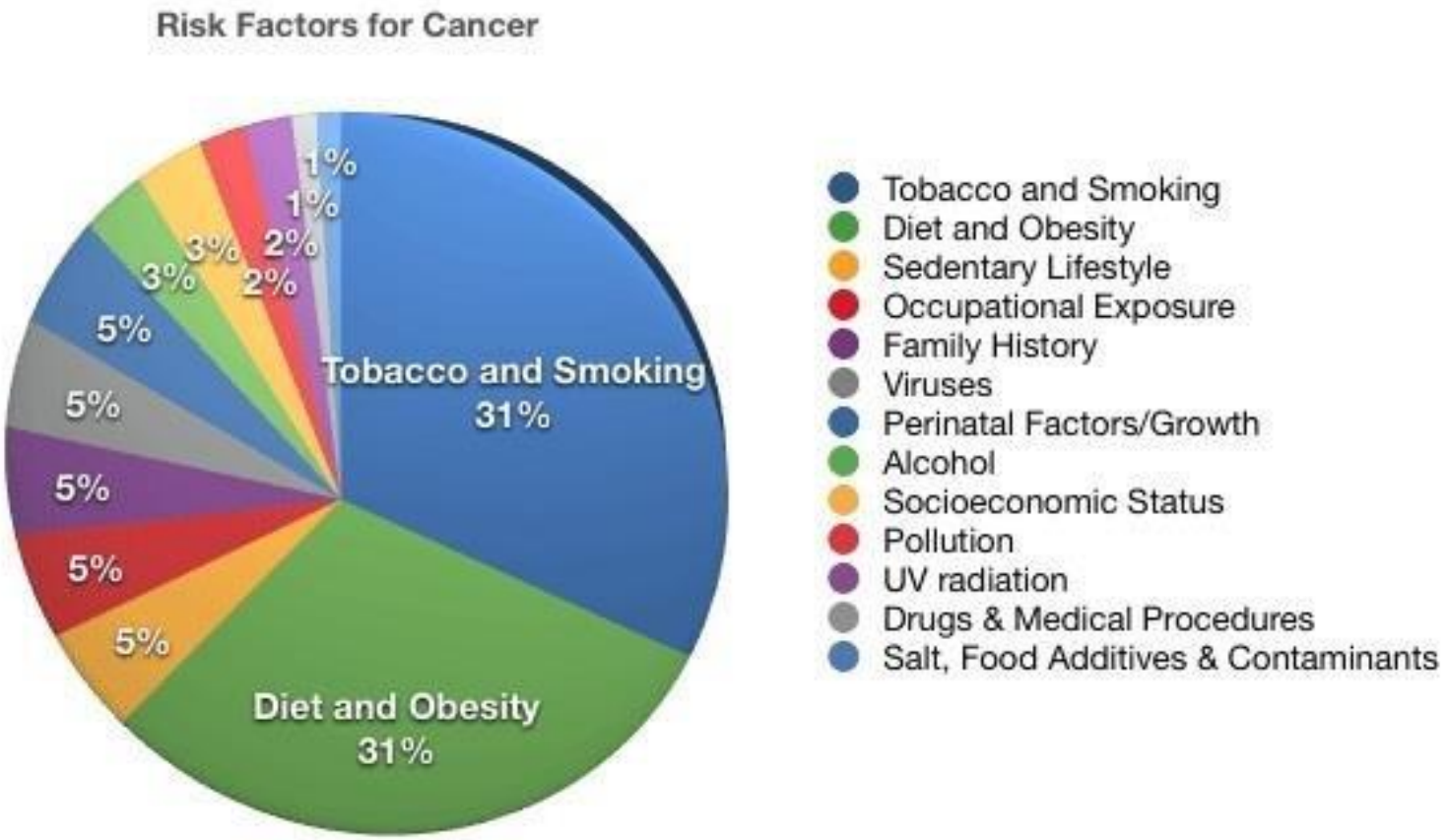


2007



2018

Relação Alimentação e Câncer



Relação Alimentação e Câncer

Cânceres

Mama
Cólon
Próstata
Estômago

Cânceres

Mama
Cólon
Próstata
Estômago

Relação Alimentação e Câncer

Nutrientes	Cânceres Mama Cólon Próstata Estômago	Cânceres Mama Cólon Próstata Estômago
Carboidratos (g)	385	351
Proteínas (g)	99	84
Gorduras (g)	155	52
Energia (Kcal)	3300	2273

Relação Alimentação e Câncer

Homens: risco **100% maior** de desenvolvimento de câncer de cólon.

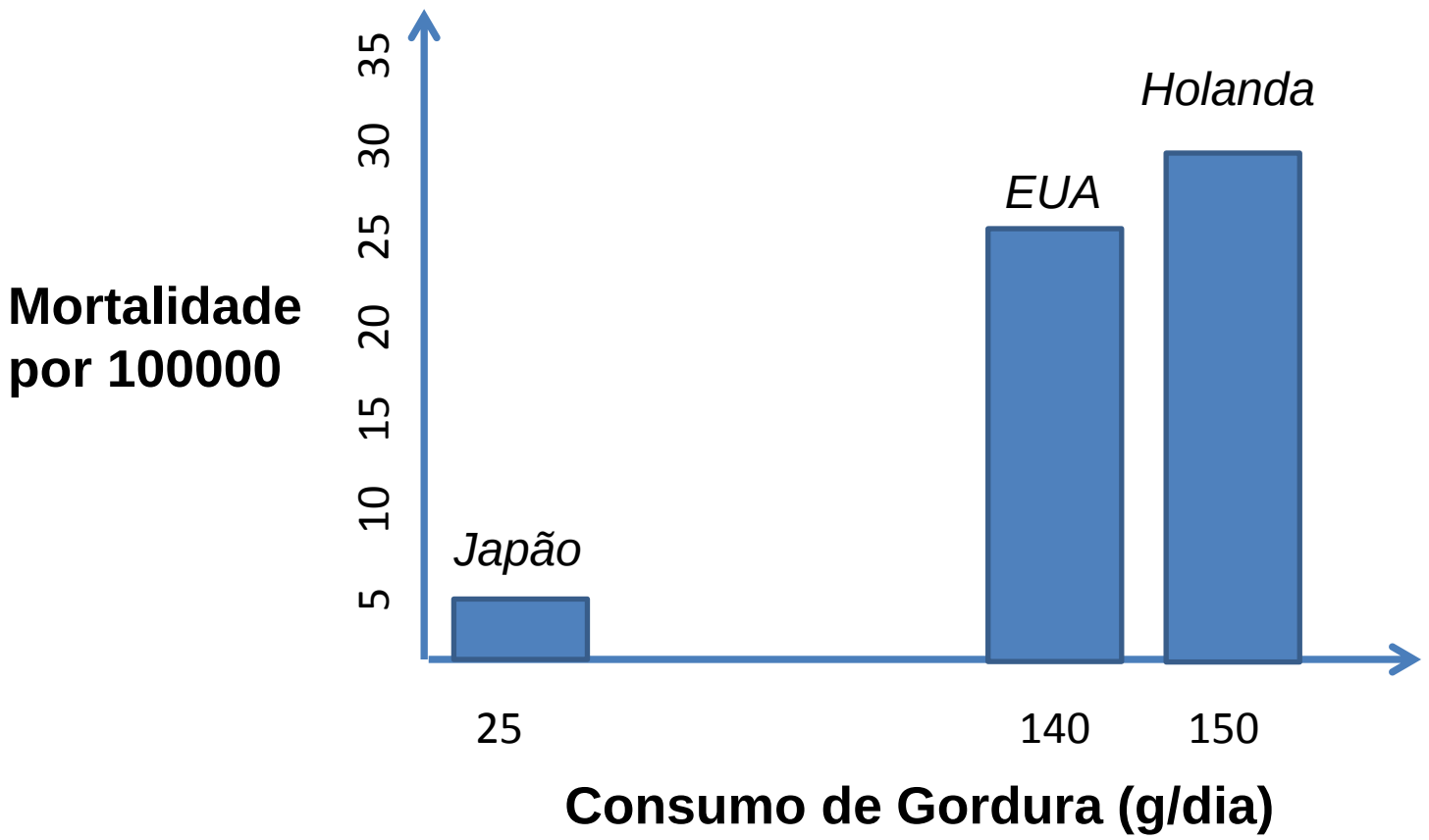
Mulheres: risco **40% maior** de desenvolvimento de câncer de cólon.

Nutrientes	**Cânceres**	**Cânceres**
	Mama	Mama
	Cólon	Cólon
	Próstata	Próstata
	Estômago ✗	Estômago
Carboidratos (g)	385	351
Proteínas (g)	99	84
Gorduras (g)	155	52
Energia (Kcal)	3300	2273

Relação Alimentação e Câncer

Câncer de Mama x Consumo de Gordura

(Adaptado de STATLAND, B.E., **Clin. Chem.***, 38: 1587, 1992)*



Relação Alimentação e Câncer

	Ingestão (g/dia)		
	Holanda	E.U.A.	Japão
Saturado Total	55	52	12
Monoinsaturado	29	37	10
Polinsaturados			
ω -6	12	17	8
Origem vegetal (ω -3)	2	2	1
Origem marinha (ω -3)	0,4	0,2	1,6

Relação Alimentação e Câncer

Alcalóides pirrazolidínicos

Maria Mole

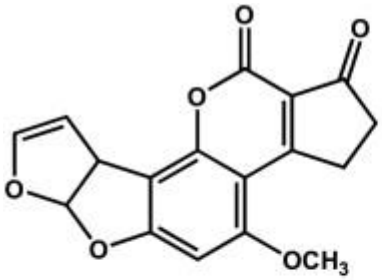
Mata pasto

Confrei

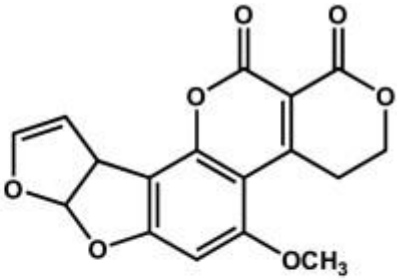
Relação Alimentação e Câncer

Componentes extranutricionais dos alimentos

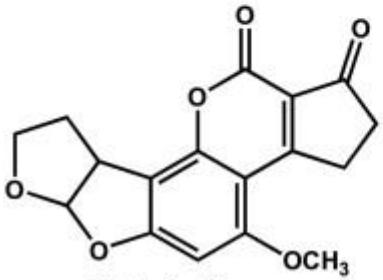
Carcinógenos



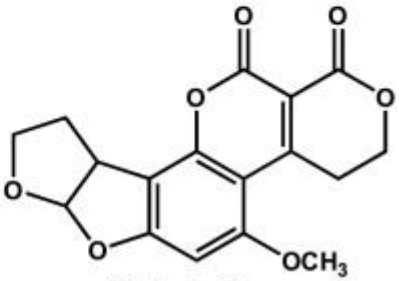
Aflatoxin B_1



Aflatoxin G_1



Aflatoxin B_2

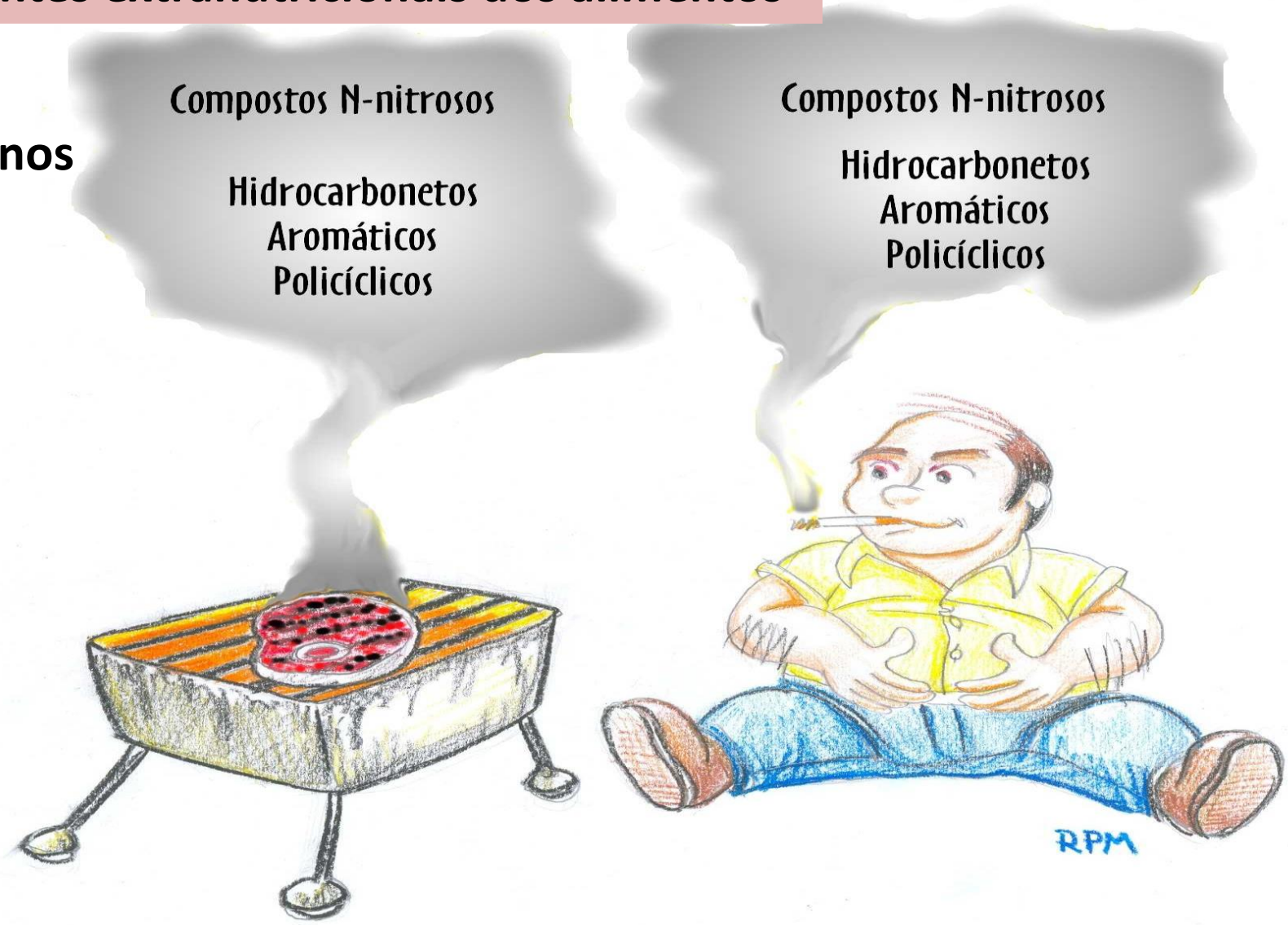


Aflatoxin G_2

Relação Alimentação e Câncer

Componentes extranutricionais dos alimentos

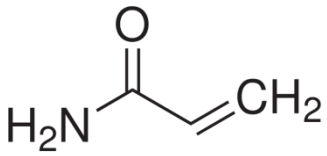
Carcinógenos



Relação Alimentação e Câncer

Componentes extranutricionais dos alimentos

Carcinógenos



Acrilamida apresenta menor capacidade genotóxica comparada à das aminas heterocíclicas.

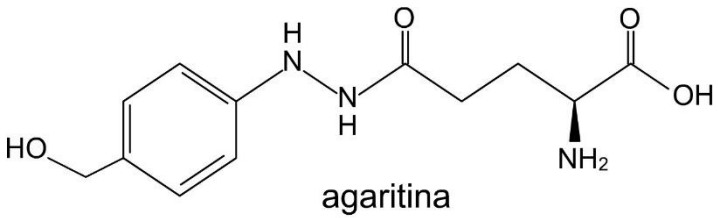
A concentração de acrilamida em uma porção de batata frita é 1000 vezes maior do que a quantidade de carcinógenos encontrados em uma porção de carne bem passada.

Wogan et al **Semin Cancer Biol**. 2004 Dec;14(6):473-86.
Heidor et al. **Nutr Cancer Prevention** 2020

Relação Alimentação e Câncer

Componentes extranutricionais dos alimentos

Carcinógenos

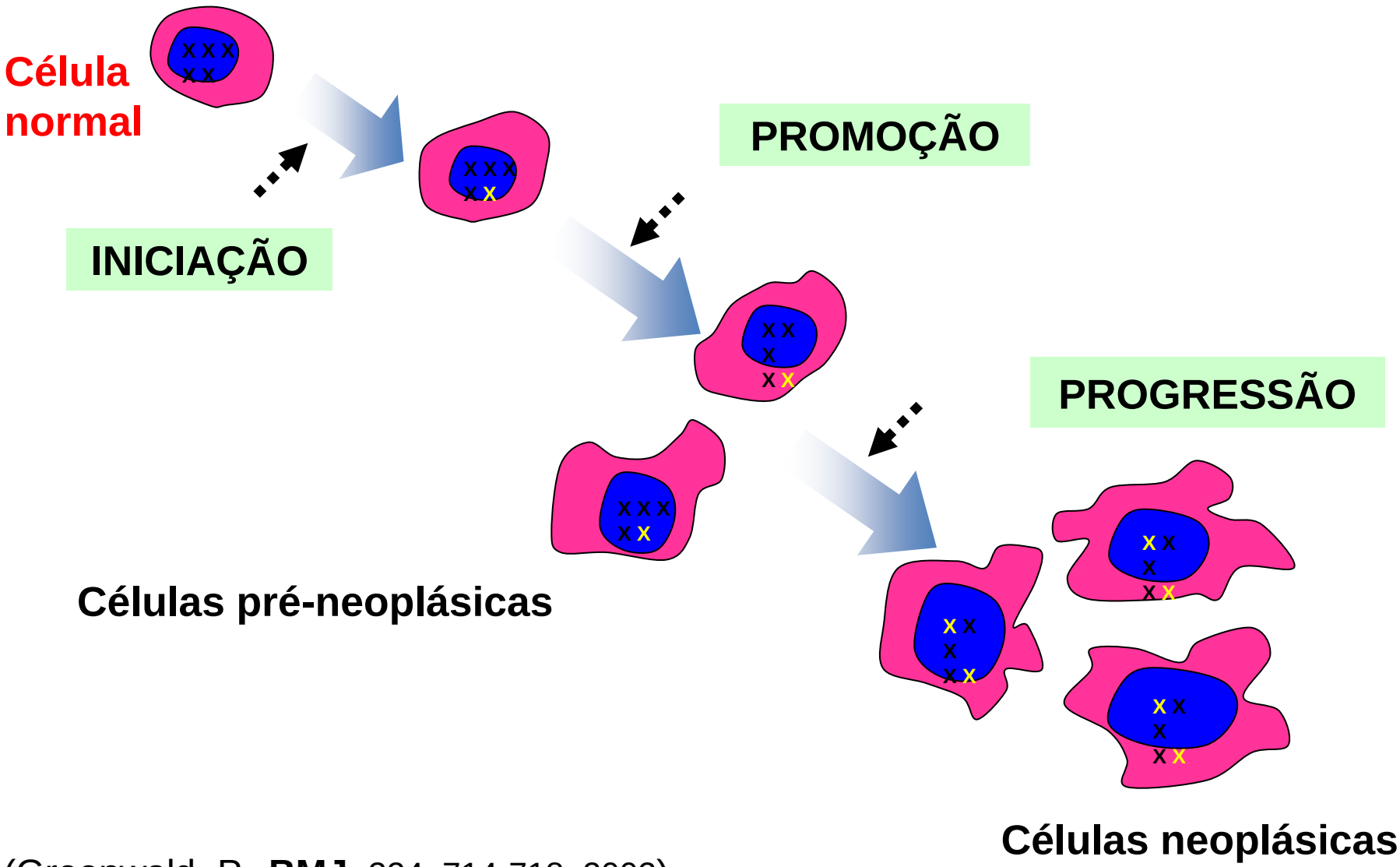


agaritina

O calor pode degradar a agaritina e seus metabólitos

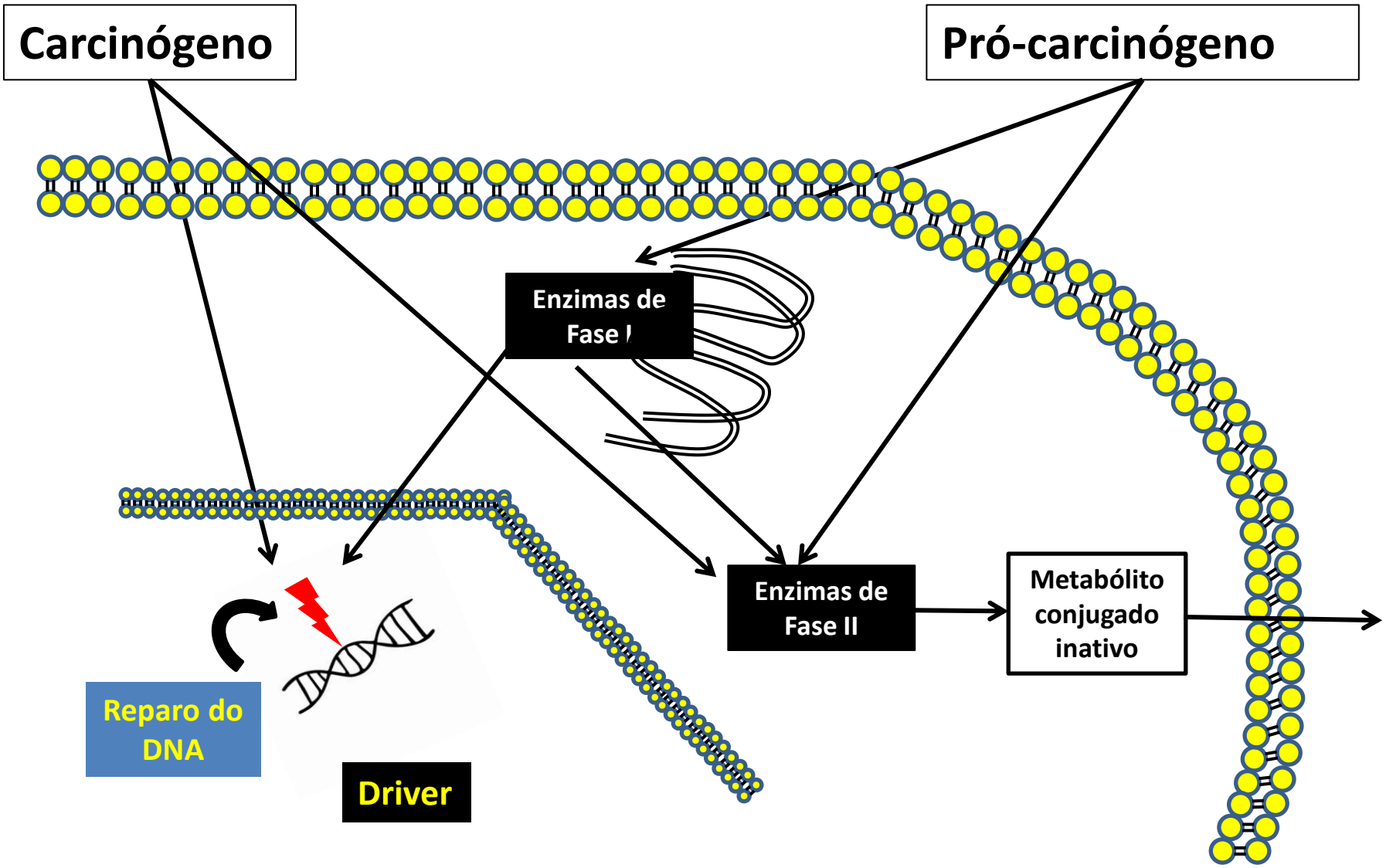
Sugimura, Carcinogenesis v. 21, 2000
Heidor et al. Nutr Cancer Prevention 2020

Carcinogênese



(Greenwald, P., **BMJ**, 324: 714-718, 2002)

Carcinogênese : iniciação



Heidor et al. Nutr Cancer Prevention 2020

Carcinogênese: promoção

Ativação de proto-oncogenes

Silenciamento de supressores de tumor

Genéticas ou Epigenéticas

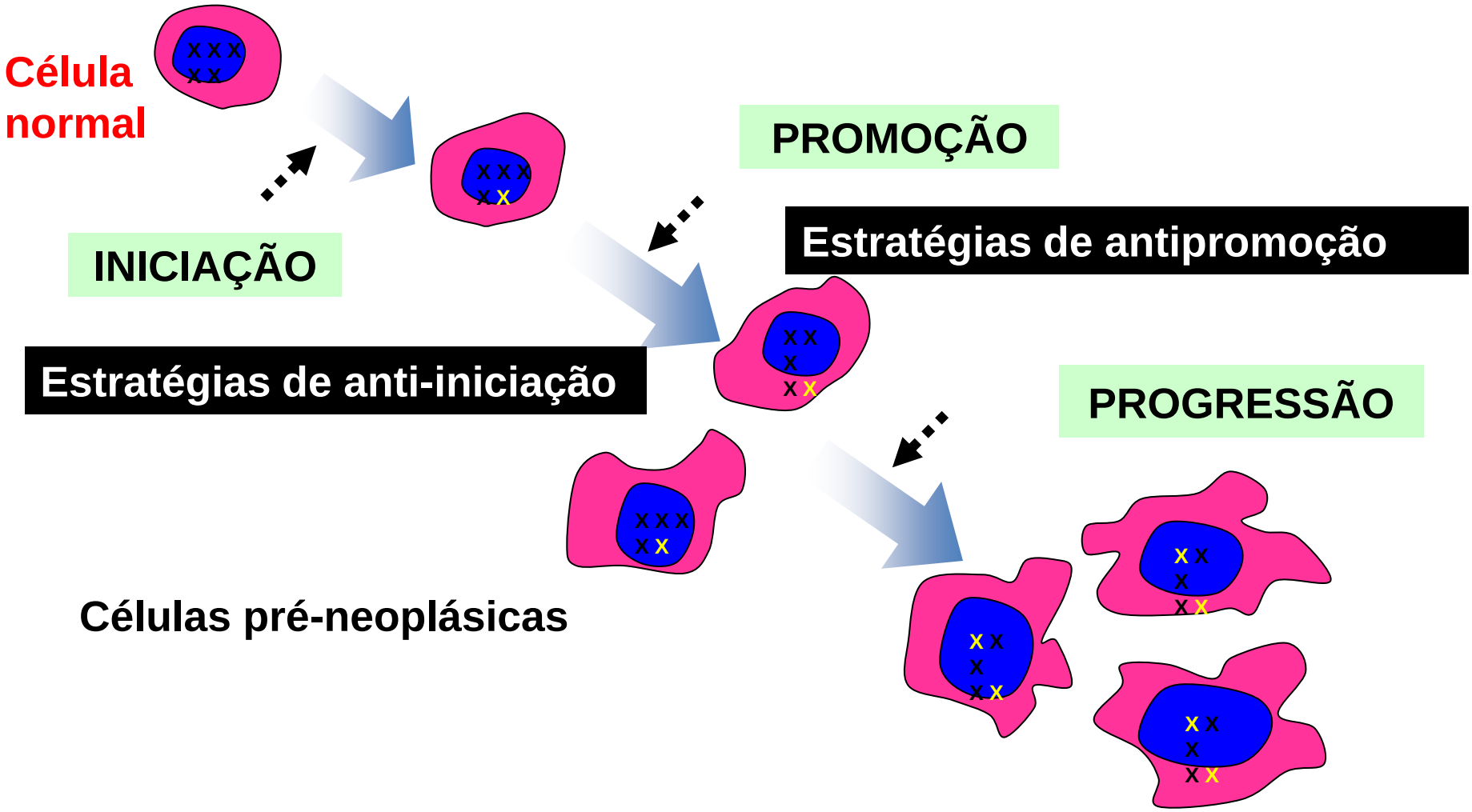
Células pré-neoplásicas → **Células neoplásicas**

Indução da proliferação celular

Inibição da apoptose

Inibição da diferenciação

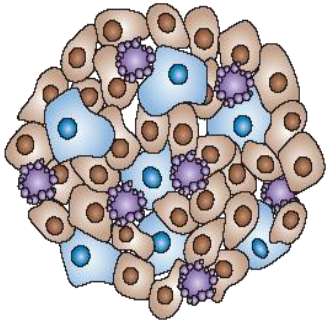
Quimioprevenção do Câncer



(Greenwald, P., **BMJ**, 324: 714-718, 2002)

Quimioprevenção do Câncer

Forma de se prevenir a doença



Administração de 1 ou mais compostos naturais ou sintéticos durante as fases de

Iniciação

Promoção

Antes do estabelecimento da malignidade, i.e., da

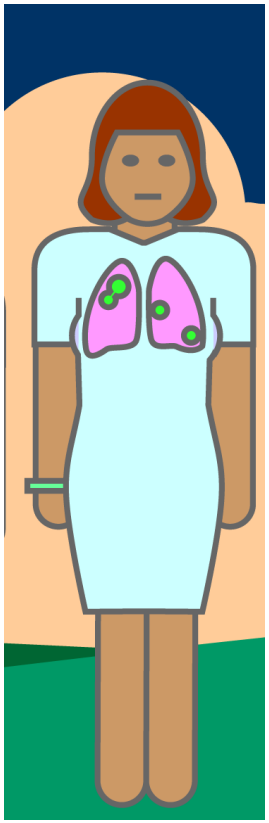
Progressão

Sporn, M.B. *et al.*, **Fed Proc**, 35: 1332-1338, 1976

Quimioprevenção do Câncer

-Primária:

indivíduos saudáveis em alto risco

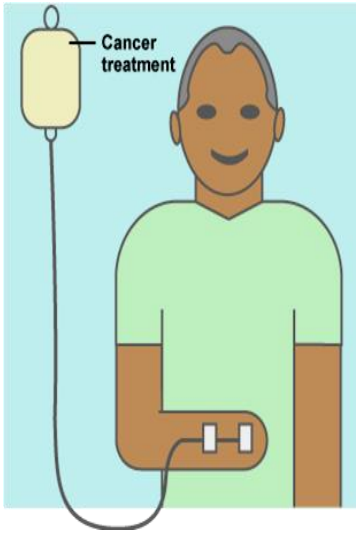


-Secundária:

indivíduos com lesões pré-neoplásicas

-Terciária

prevenção de recorrência ou desenvolvimento de 2º câncer



NATIONAL CANCER INSTITUTE

Quimioprevenção do Câncer: Aspirina

Cólon

Esôfago

Estômago

Próstata

Mama

Pulmão

Fígado

Pâncreas

Pelo menos 5 anos de uso.

Doses:

100mg/dia
300mg/dia

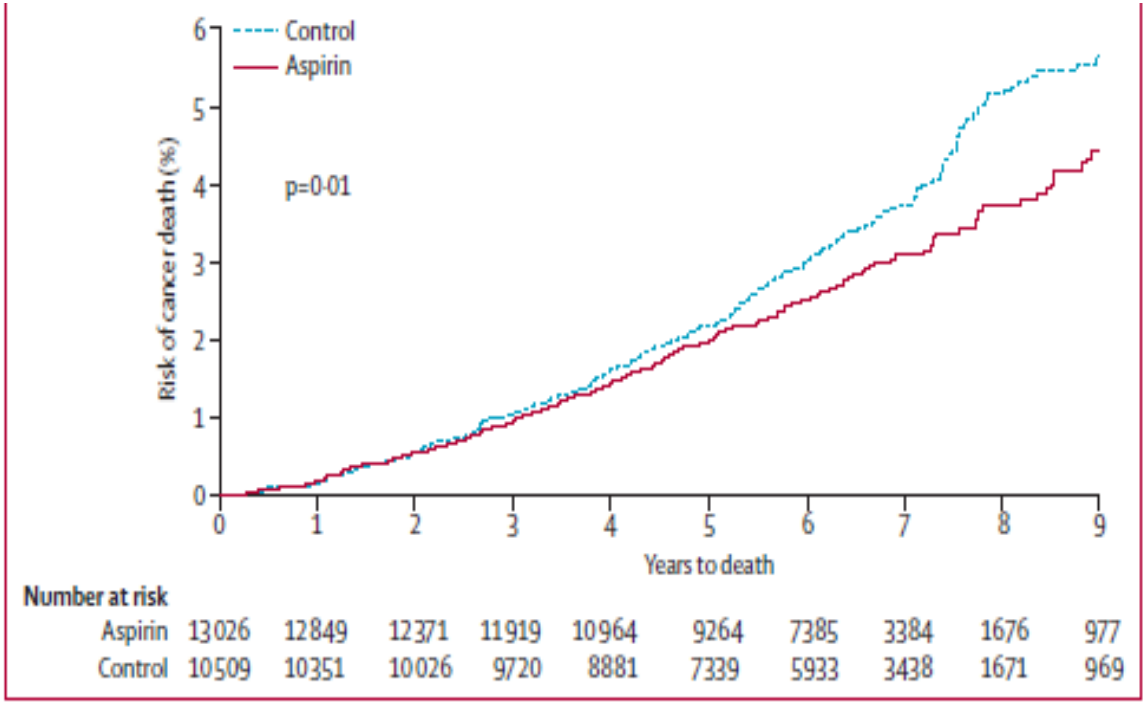
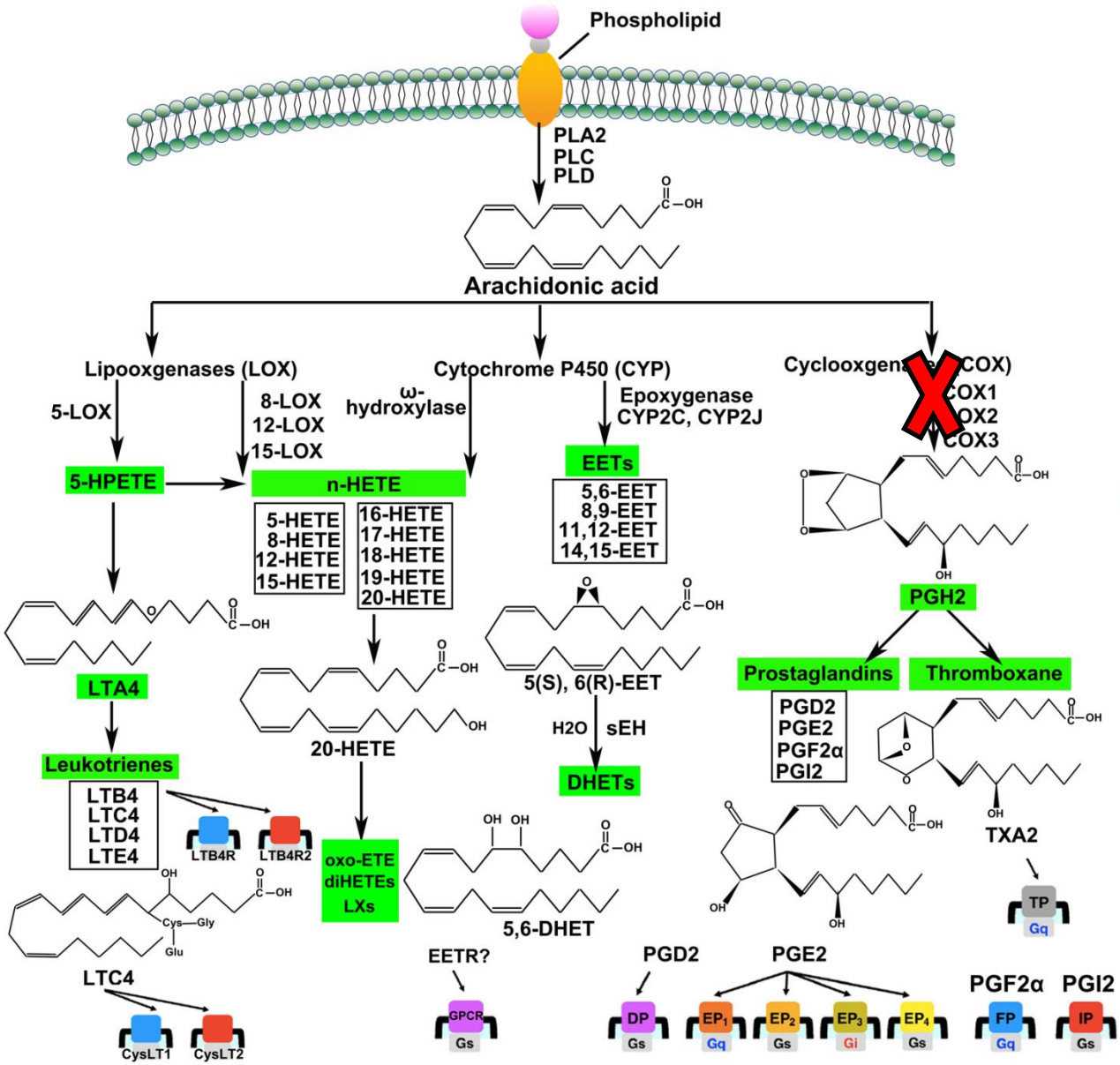


Figure 2: Effect of allocation to aspirin versus control on risk of death due to cancer during the trial treatment periods in a pooled analysis of the 23535 patients in seven trials[17–21,23,24]

(Rothwell P.M. *et al.*, **Lancet** 377:31-41, 2011)

Quimioprevenção do Câncer: Aspirina



Drug Expert

@drugexpert_drx

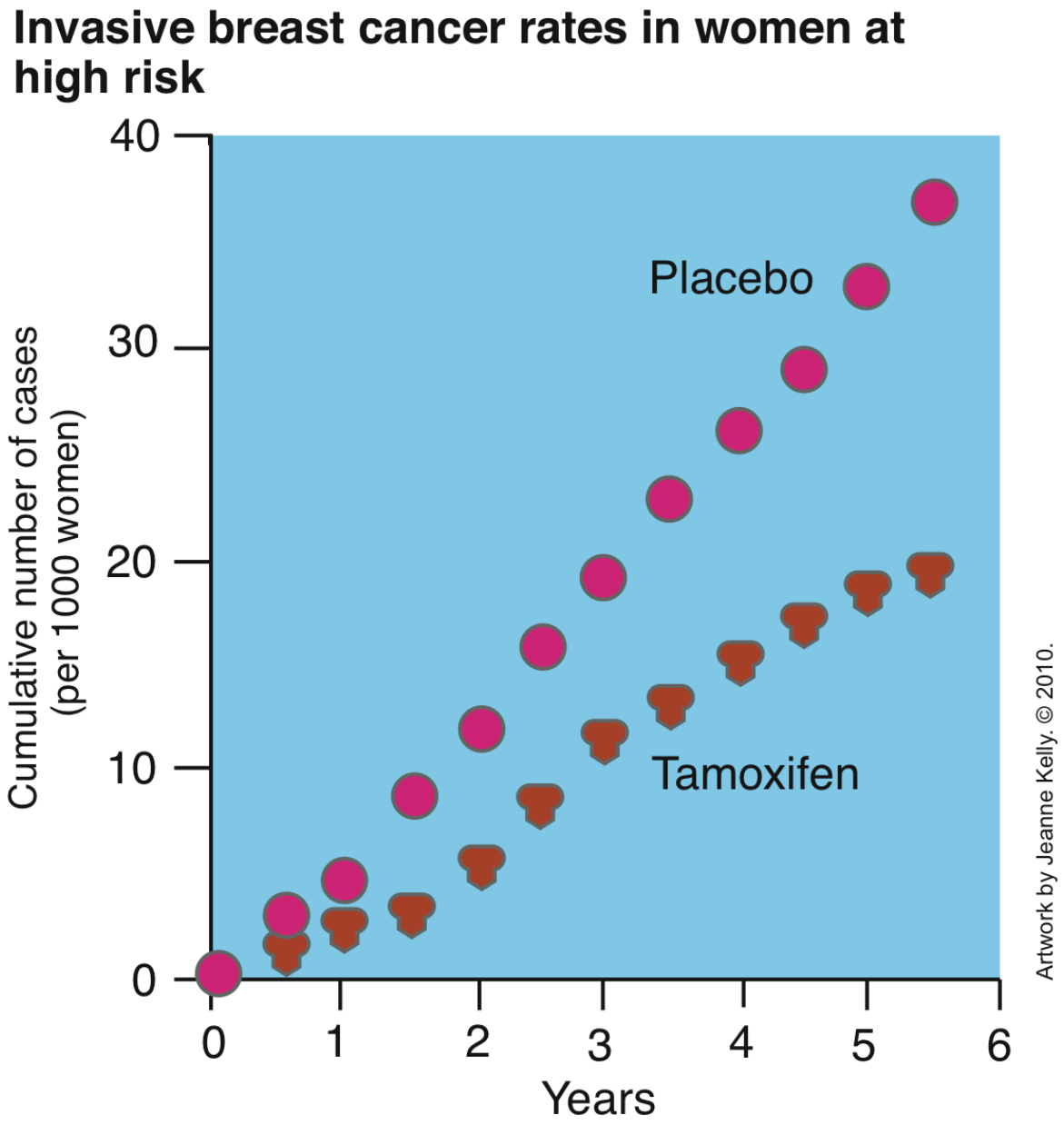
SIDE EFFECTS OF ASPIRIN

Mnemonic ➡ ASPIRIN

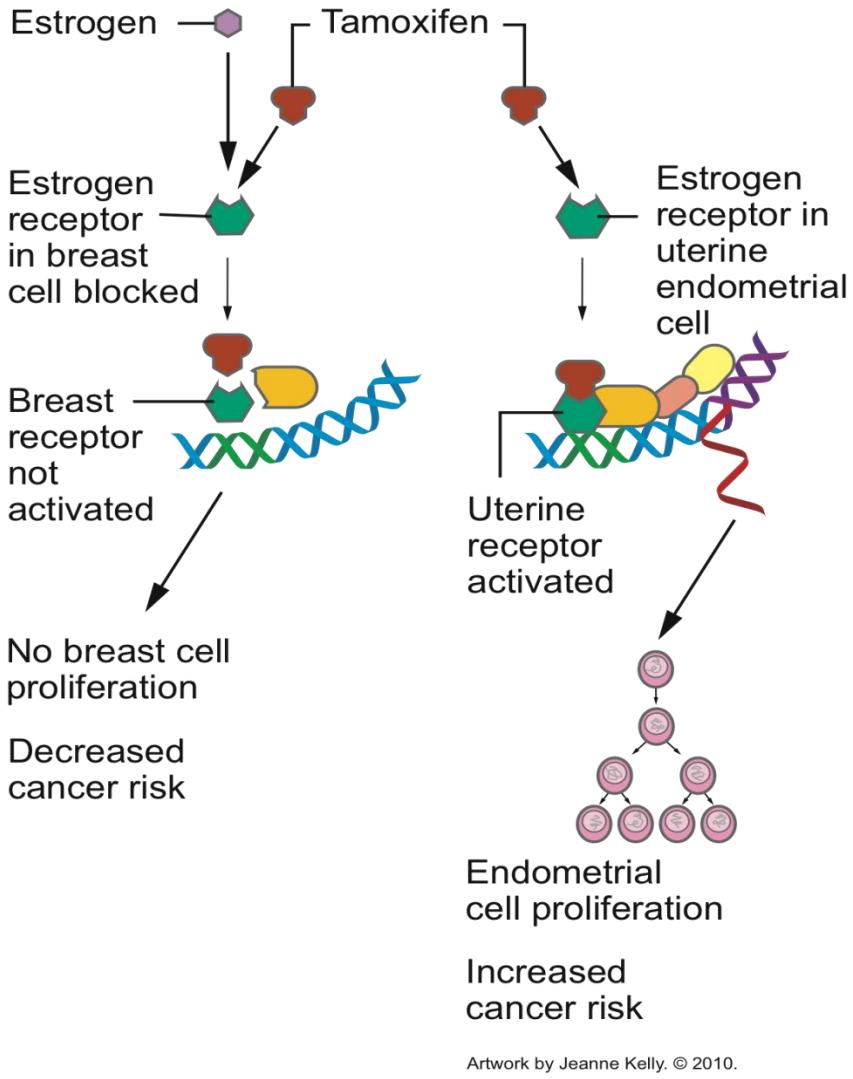
A - Asthma,
S - Salicylates Intolerance
P - Peptic ulcer
I - Intestinal /Gastro Bleeding
R - Reye's Syndrome (in kids)
I - Idiosyncrasy
N - Noise (Tinnitus at high doses)

@drugexpert_drx

Quimioprevenção do Câncer: SERMS



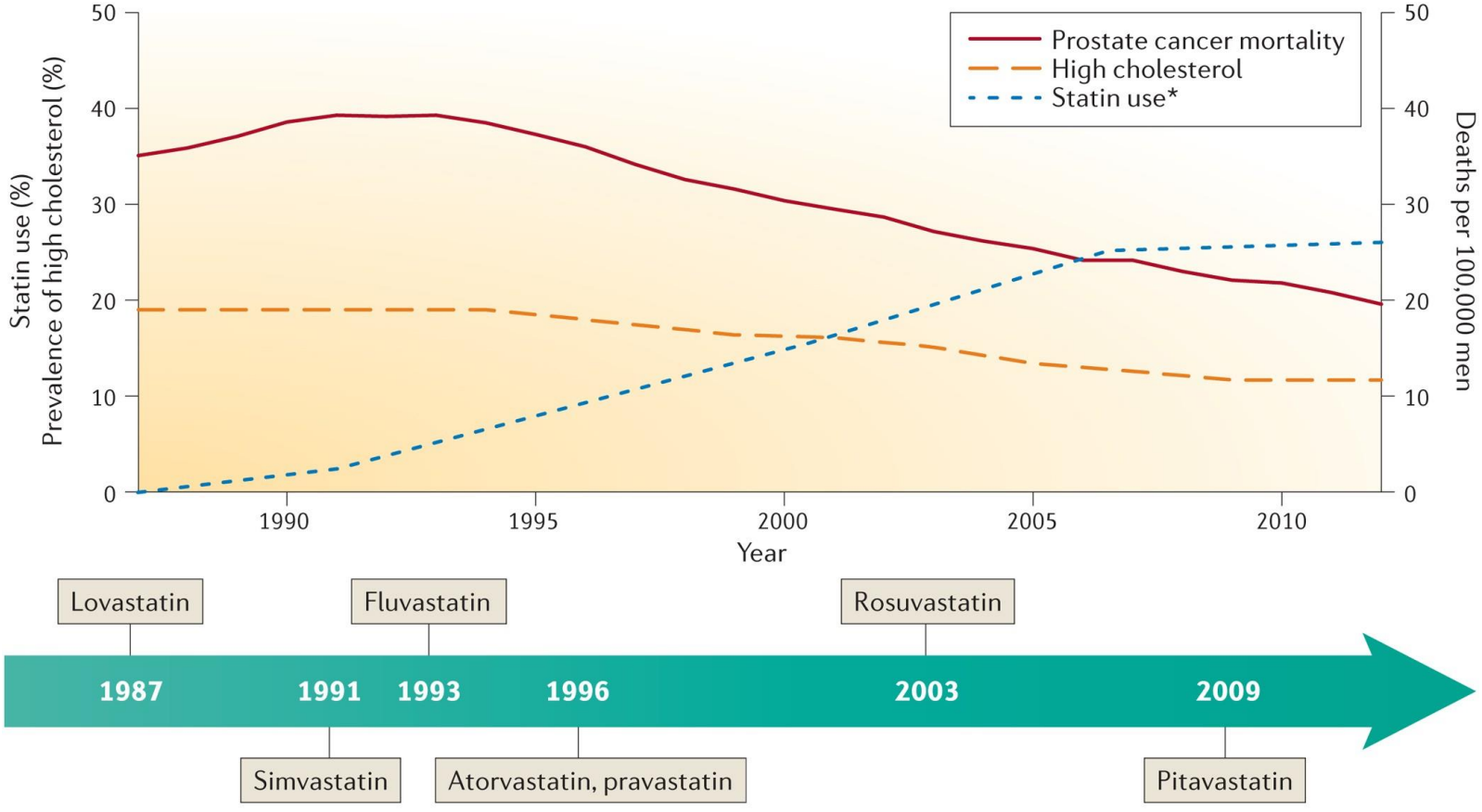
Quimioprevenção do Câncer: SERMS



Mama: quimiopreventivo

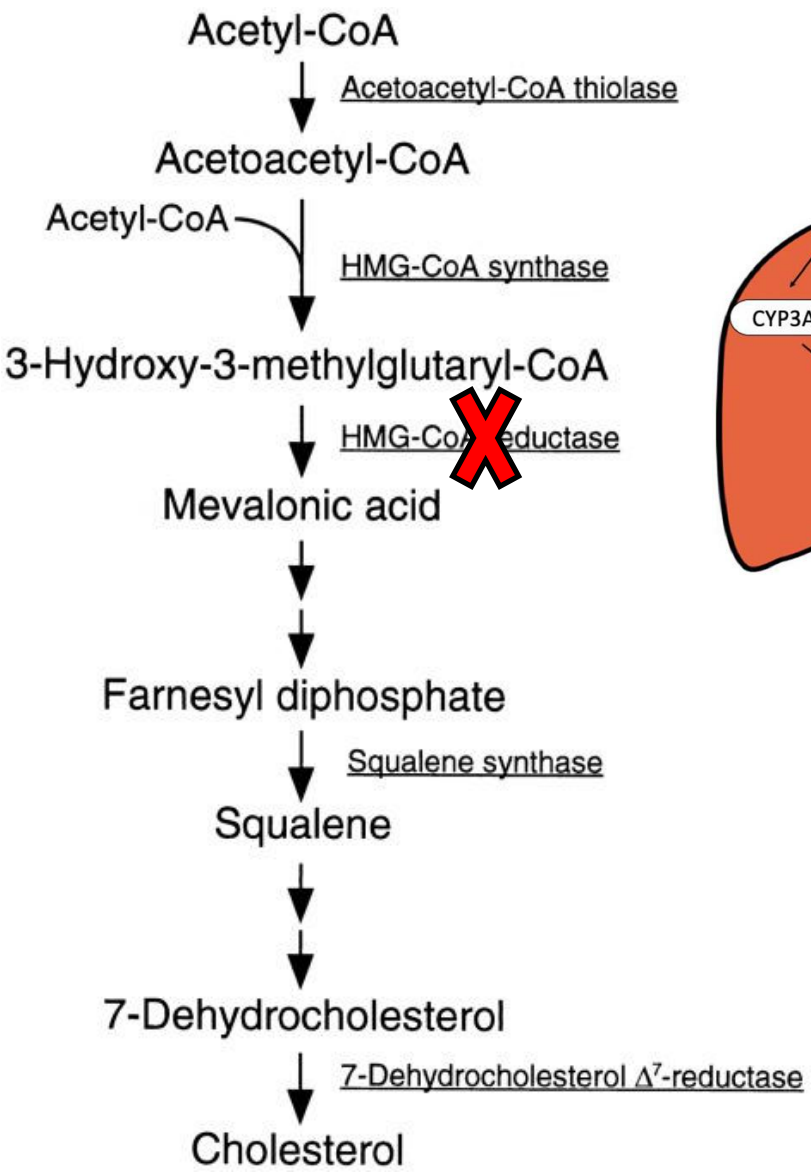
Útero: aumenta o risco de câncer

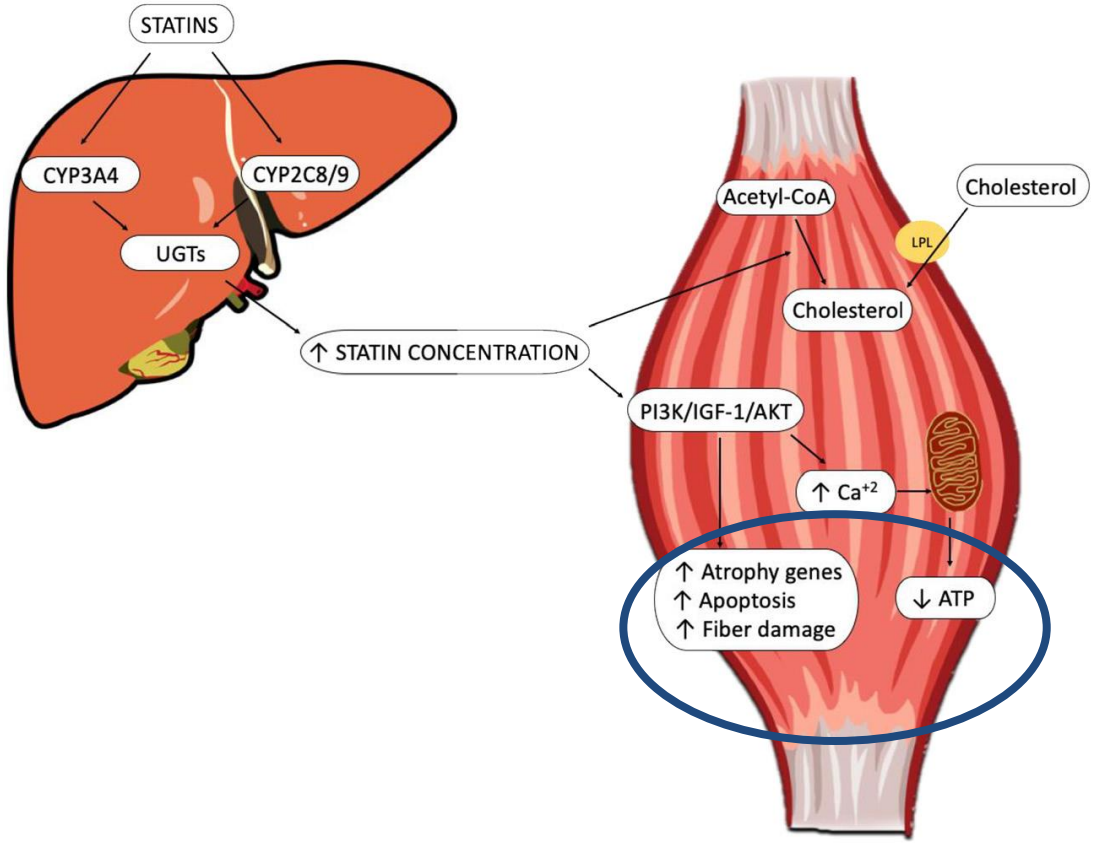
Quimioprevenção do Câncer: estatinas



Nature Reviews | Urology

Quimioprevenção do Câncer: estatinas





Heidor R. **Aspectos das Interações Fármacos-Nutrientes** In Biodisponibilidade de Nutrientes, 2020

Quimioprevenção do Câncer

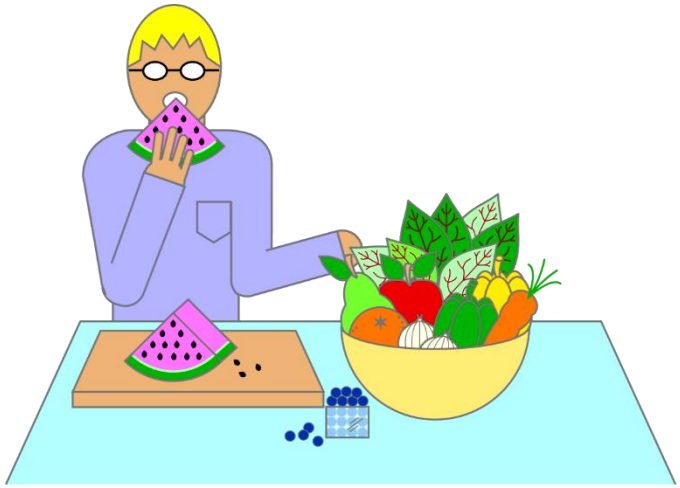
(Modificado de **Nutr. Rev., 57:78-83, 1999)**

De Flora & Ferguson, **Mutat Res, 2005**)

Quimioprevenção do Câncer

ALIMENTOS

CONTÊM ANTICARCINOGÊNICOS



250 Estudos Epidem. ➡

Frutas

Hortaliças

➡ **Menor Incidência de Cânceres**

Frutas e Hortaliças: ⬇ **Risco Cânceres + do TGI, inclusive do HCC**

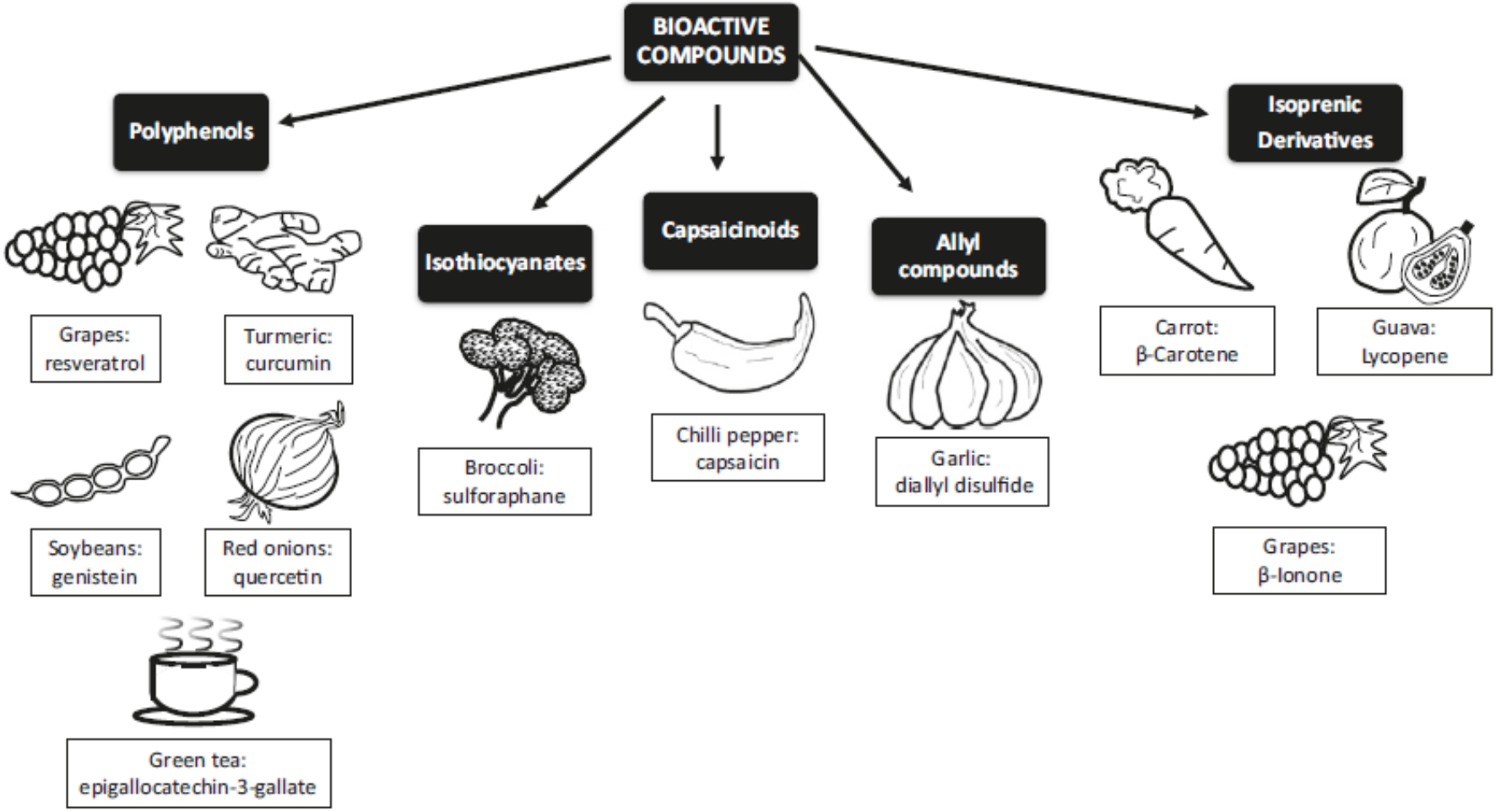
(**Lancet**, 360: 861, 2002; **Int J Cancer**, May 2013)

Quimioprevenção do Câncer

Compostos Bioativos dos Alimentos

Derivados do metabolismo secundário de espécies vegetais

25000 foram identificados
500 tem efeito em DCNT



Quimioprevenção do Câncer

Artichoke
(Silymarin)

Oleander
(Oleanderin)

Tomato
(Lycopene)

Garlic
(Diallyl sulfide, ajoene, S-allyl cysteine, allicin)

Carrots
(β-carotenes)

Tea
(Catechins)

Red grapes
(Resveratrol)

Red chilli
(Capsaicin)

Turmeric
(Curcumin)

Cloves
(Eugenol & isoeugenol)

Honey-bee propolis
(Caffeic acid, CAPE)

Cruciferous vegetables
(Sulforaphane)

Pomegranate
(Ellagic acid)

Ginger
(6-Gingerol)

Basil
(Ursolic acid)

Fennel,
(Anethol)

Soybean
(Genistein)

Aloe
(Emodin)

Quimioprevenção do Câncer

NATIONAL CANCER INSTITUTE

1991

2003

2010

http://www.fruitsandveggiesmorematters.org/

Quimioprevenção do Câncer

Paulistano come poucas frutas e hortaliças

Consumo 5 porções ou mais POR SEMANA

Quimioprevenção do Câncer

Estados Unidos

Peter Manzel – Food around the world 2014

Quimioprevenção do Câncer

Japão

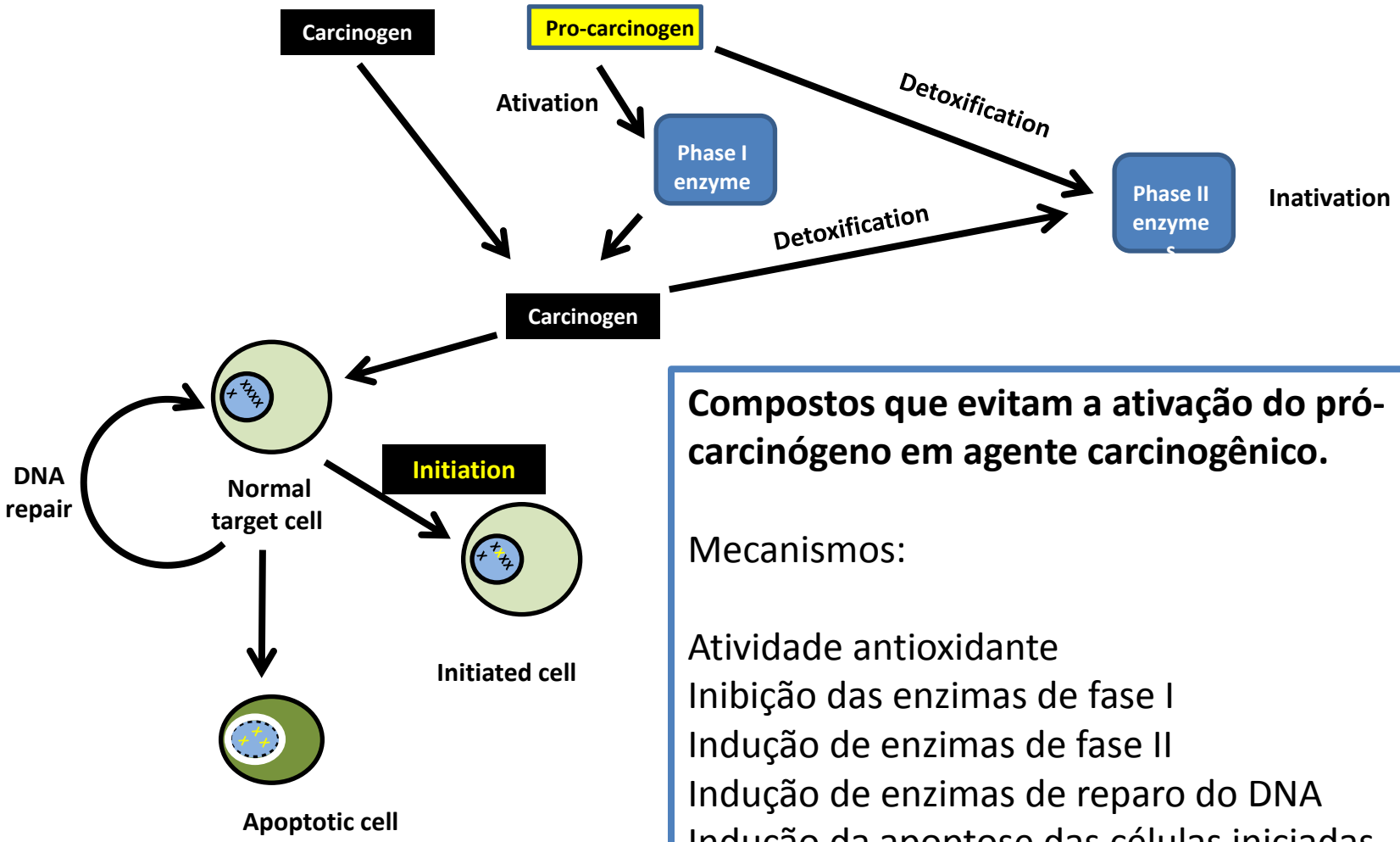
Peter Manzel – Food around the world 2014

Quimioprevenção do Câncer

NCI Experimental Foods Program

Mecanismos da quimioprevenção

Agentes bloqueadores



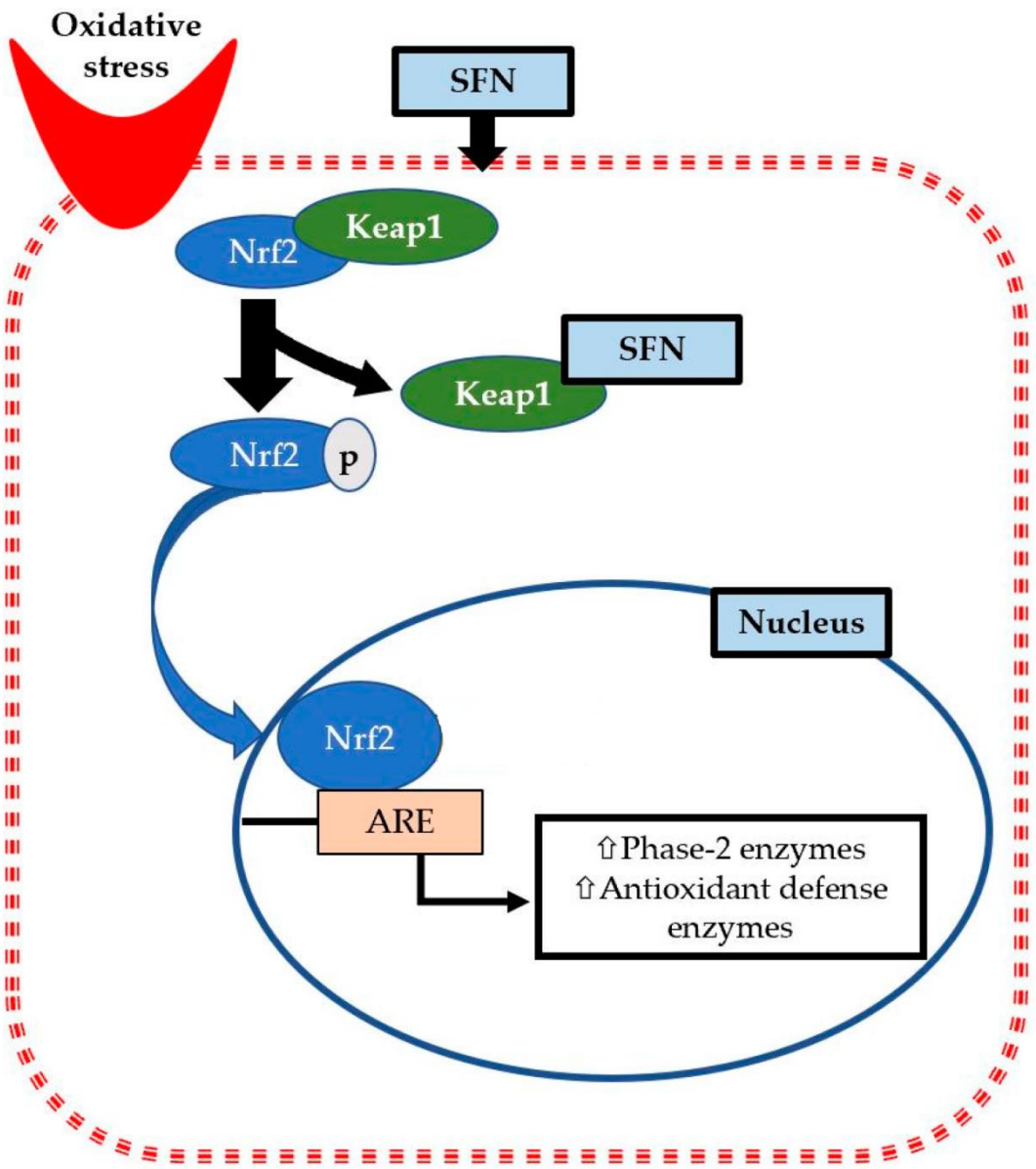
Compostos que evitam a ativação do pró-carcinógeno em agente carcinogênico.

Mecanismos:

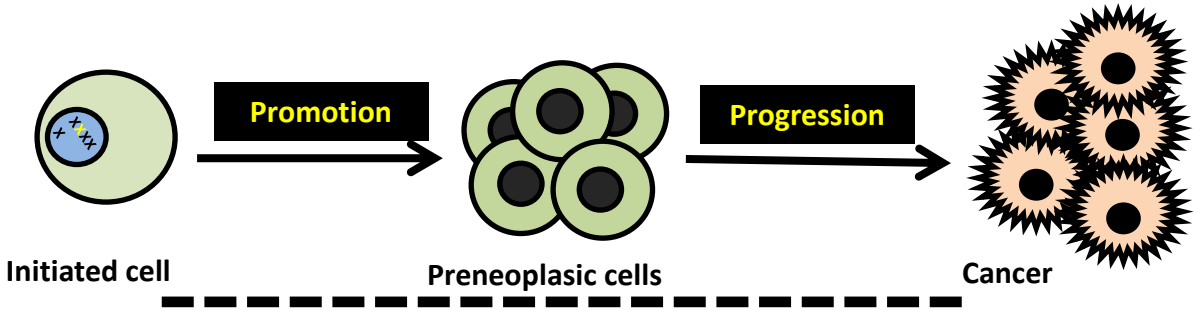
Atividade antioxidante
Inibição das enzimas de fase I
Indução de enzimas de fase II
Indução de enzimas de reparo do DNA
Indução da apoptose das células iniciadas

Sulforafano – ECGC – Beta-caroteno

Agentes bloqueadores: papel do NRF2



Agentes supressores



Compostos que induzem a apoptose, diferenciação celular e inibem a proliferação das células iniciadas.

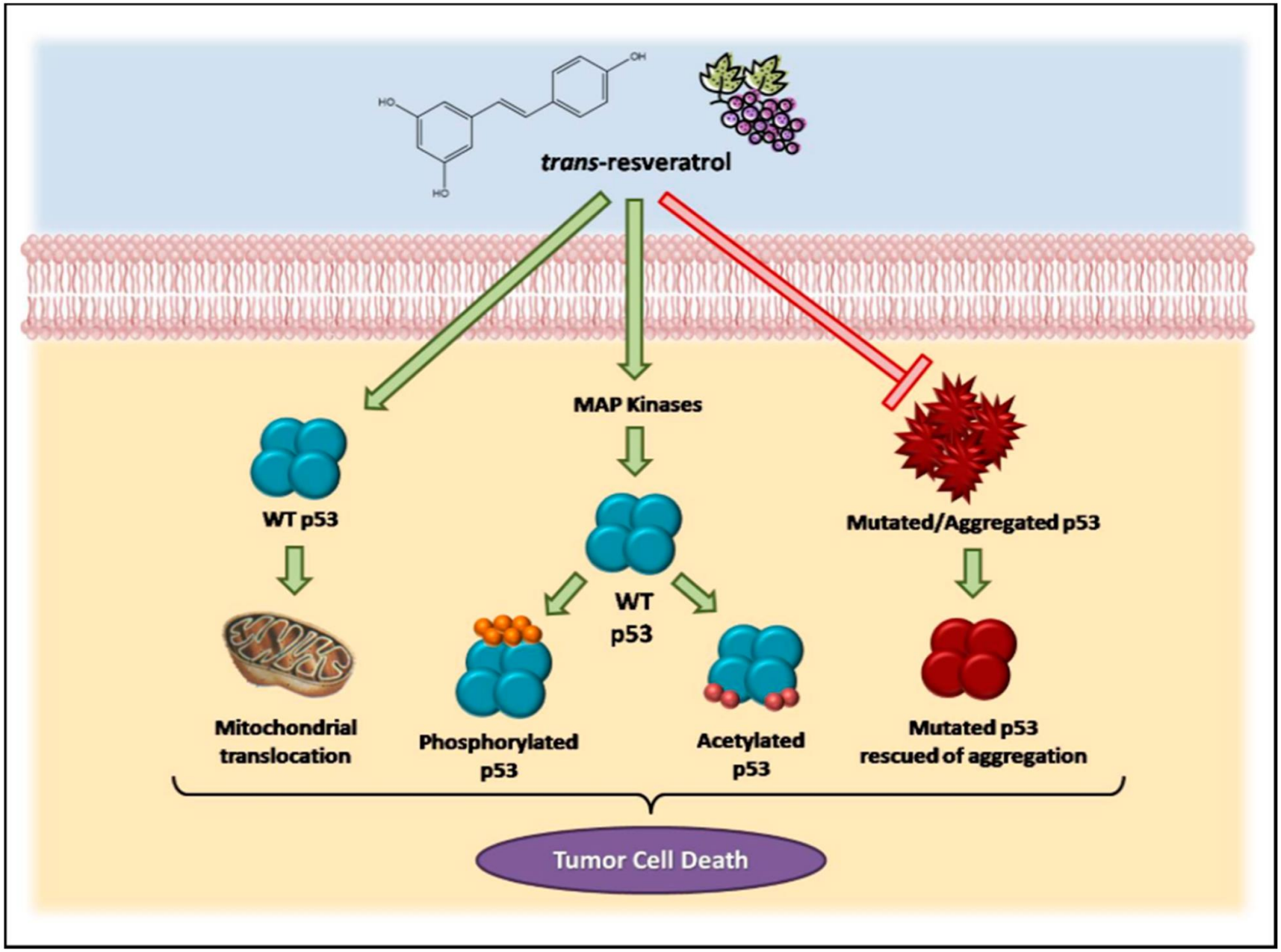
Mecanismos:

Ativação de genes supressores de tumor: p53, p16, Rb
Inativação de oncogenes: c-myc, c-fos, N-ras

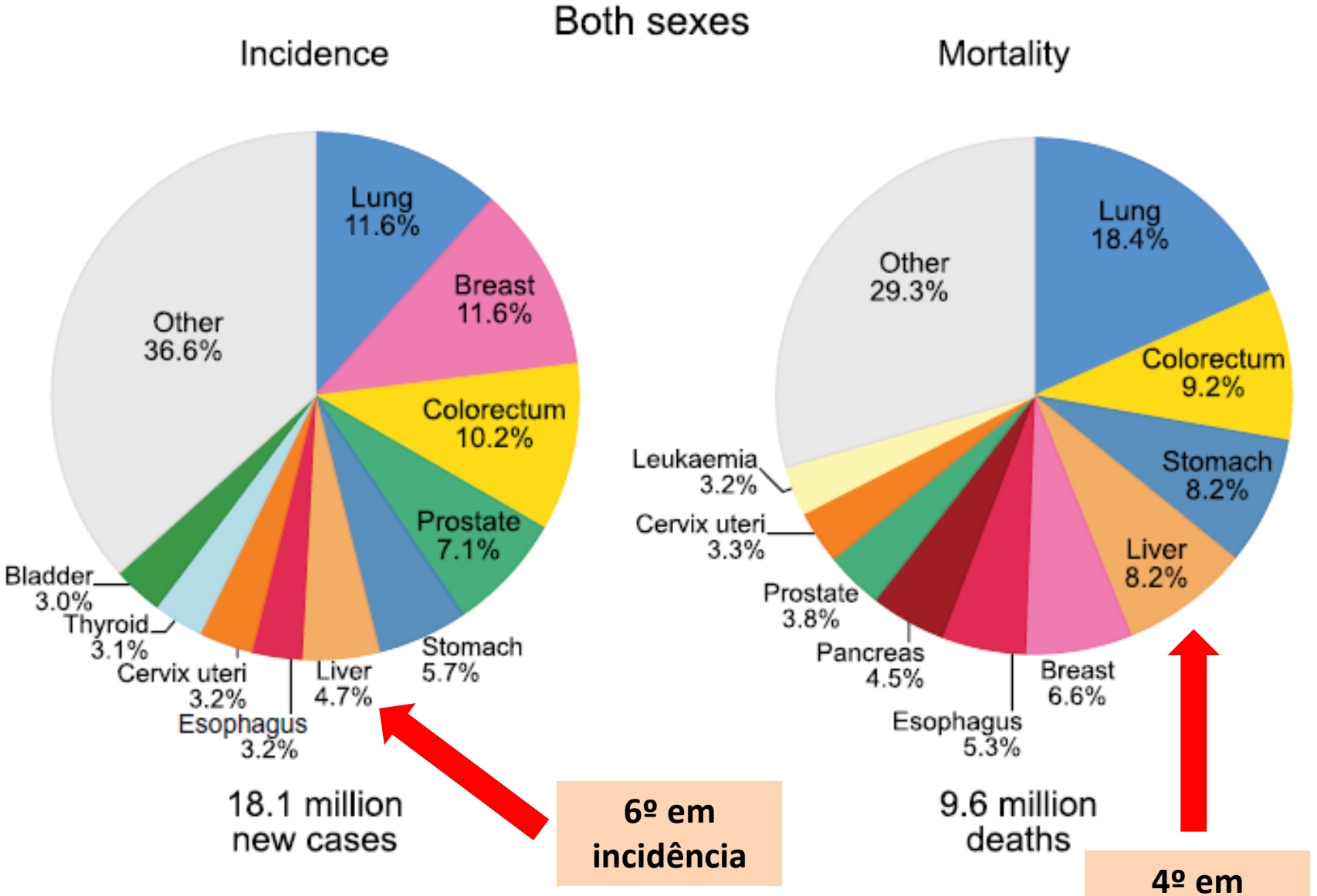
Isso ocorre por:
Ativação/Inibição de fatores de transcrição
Modulação epigenética

Sulforafano – ECGC – Beta-caroteno
Curcumina – Beta Ionona –
Resveratrol – Licopeno - Butirato

Agentes supressores: papel da p53



Câncer de Fígado



6º em incidência

4º em mortalidade

Bray et al., CA Cancer J Clin 2018

Fatores envolvidos com o Carcinoma Hepatocelular

Established risk factors of hepatocellular carcinoma	
Age	↑
Male gender	↑
Family history of HCC	↑
Hepatitis B infection	↑
Hepatitis C infection	↑
Cirrhosis	↑
Alcohol	↑
Tobacco	↑
Aflatoxin exposure	↑
Hereditary hemochromatosis	↑
α-1 Antitrypsin deficiency	↑
Primary biliary cirrhosis	↑

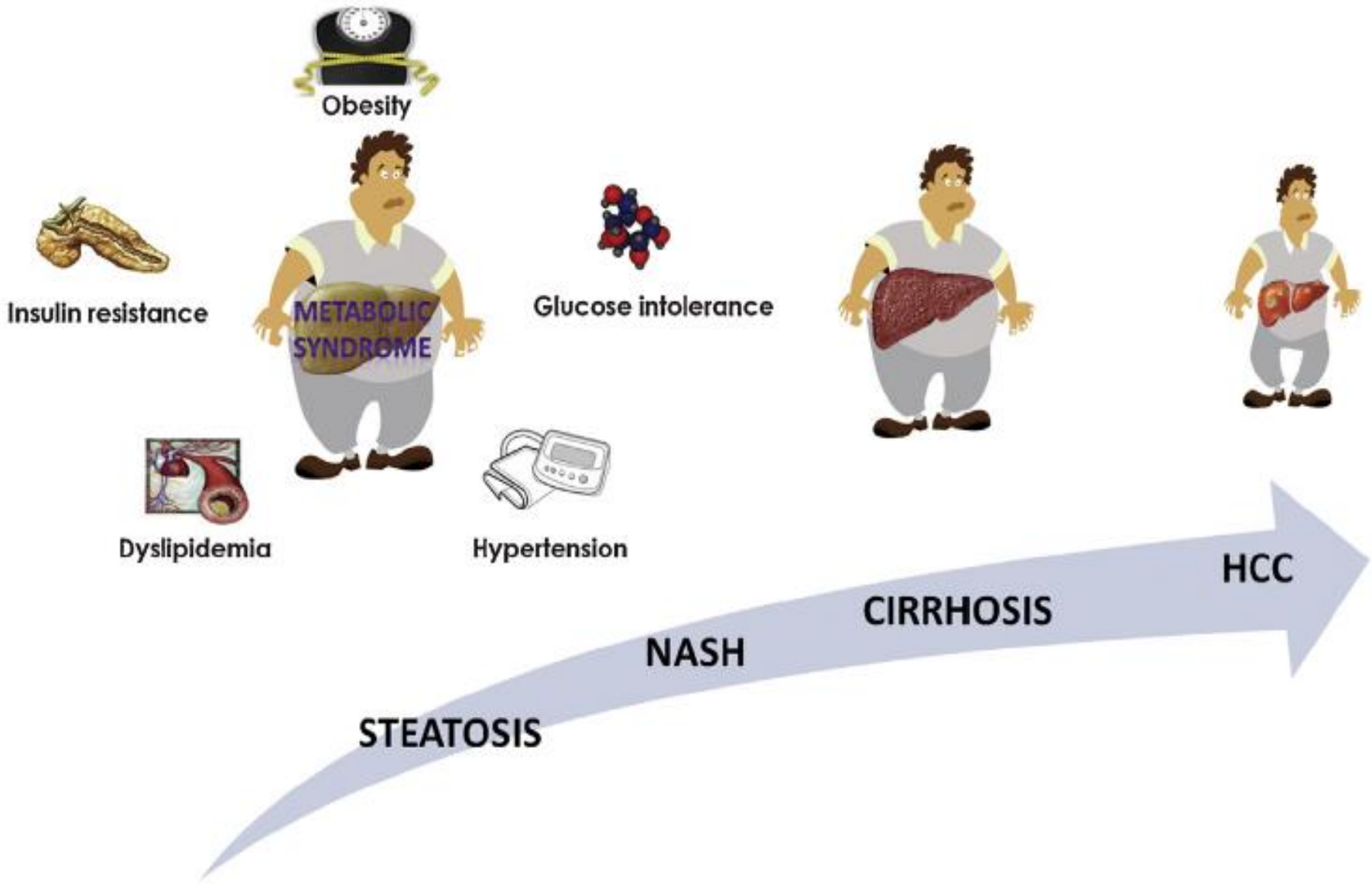
(**Gastroenterology** 142: 1411-13, 2012)

Fatores envolvidos com o Carcinoma Hepatocelular

Likely risk factors	
Diabetes	↑
Obesity	↑
Non-alcoholic fatty liver disease	↑
Possible risk factors	
Coffee	↓
Micronutrients (e.g. vitamin D, E, selenium)	↓
Red meat	↑
White meat (fish, poultry)	↓
Saturated fat	↑
N-3 fatty acids	↓
Fructose	↑
Oral contraceptives	↑

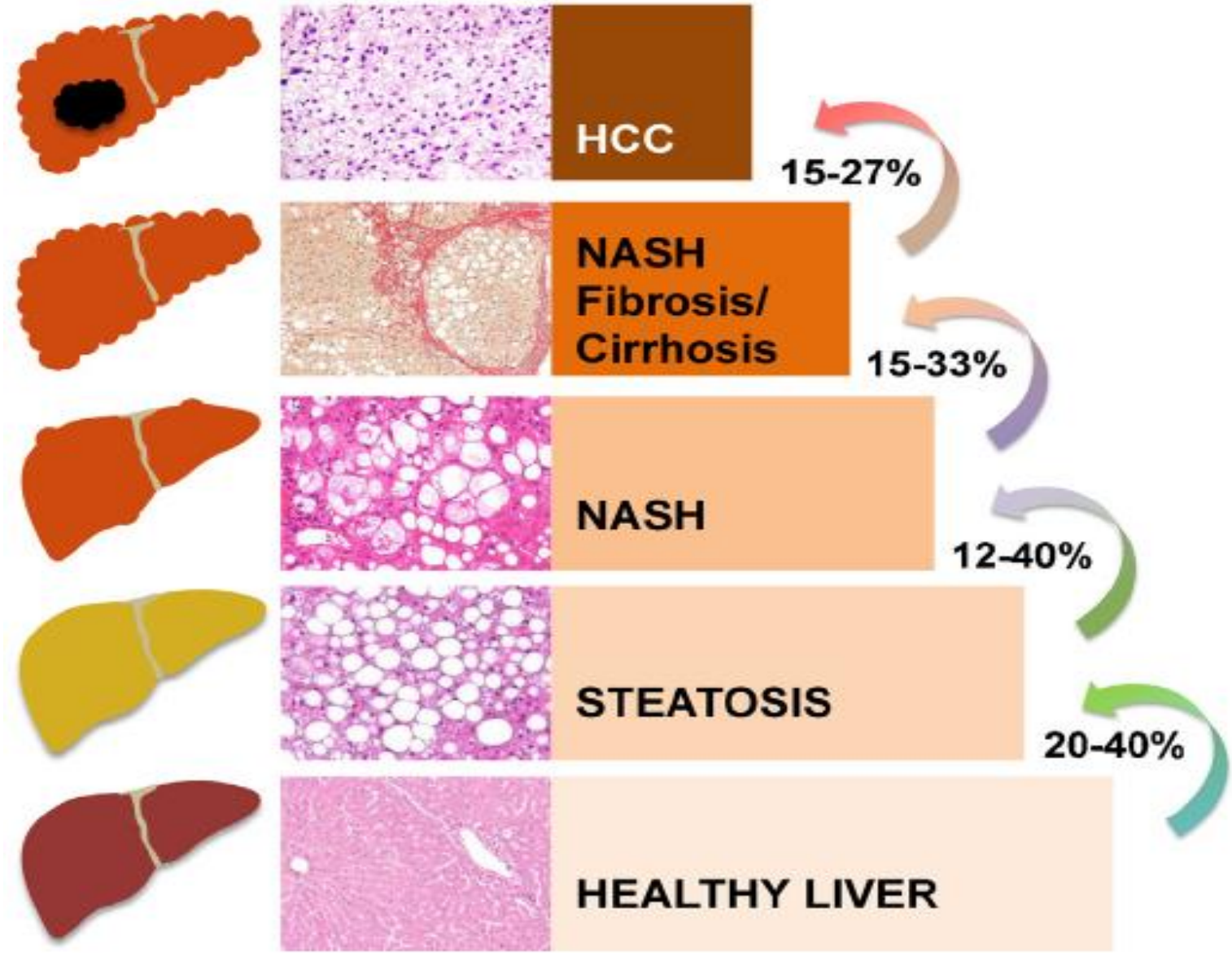
(**Gastroenterology** 142: 1411-13, 2012)

Fatores envolvidos com o Carcinoma Hepatocelular



Tian T *et al* **Seminars in Cancer Biol** 2013

História Natural da NAFLD



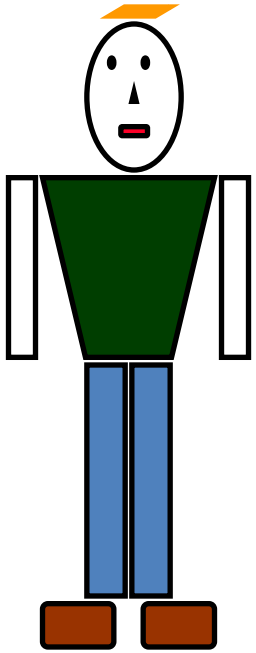
Yu J *et al* **Seminars in Cancer Biol** 2013

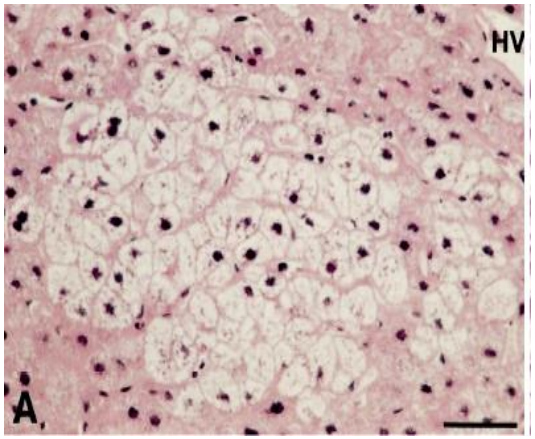
Modelos de Hepatocarcinogênese em Ratos

Dentre os melhores para estudo *in vivo* de neoplasias

Padrão de desenvolvimento do câncer de fígado

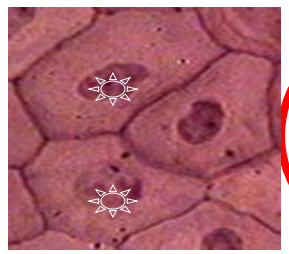
~





(Bannasch, P. *et al*., **Toxicol Pathol**, 31: 134-139, 2003)

(Andersen J. *et al*., **Hepatology** 51: 1401-09, 2010)



INICIAÇÃO

PROMOÇÃO

PROGRESSÃO

carcinógeno

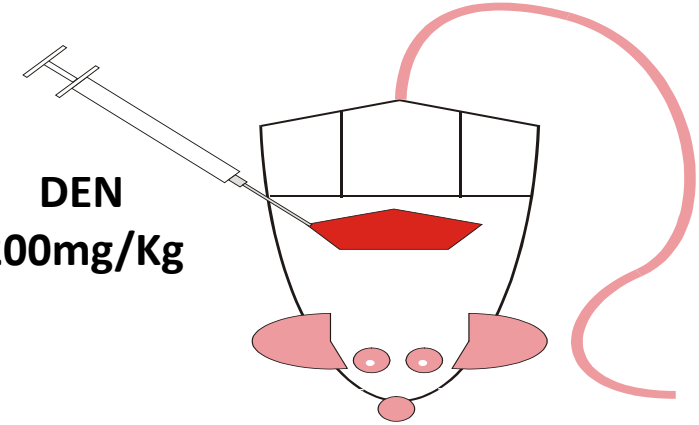
célula normal

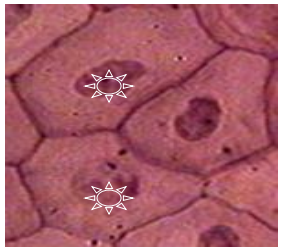
célula iniciada

lesão Pré-neoplásica

CÂNCER

DEN 200mg/Kg



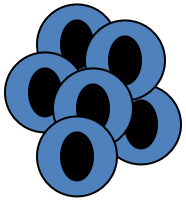


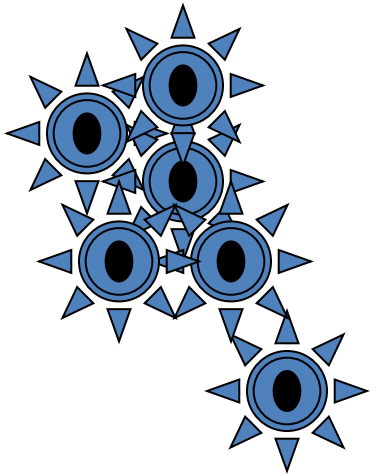
INICIAÇÃO

SELEÇÃO

PROMOÇÃO

PROGRESSÃO





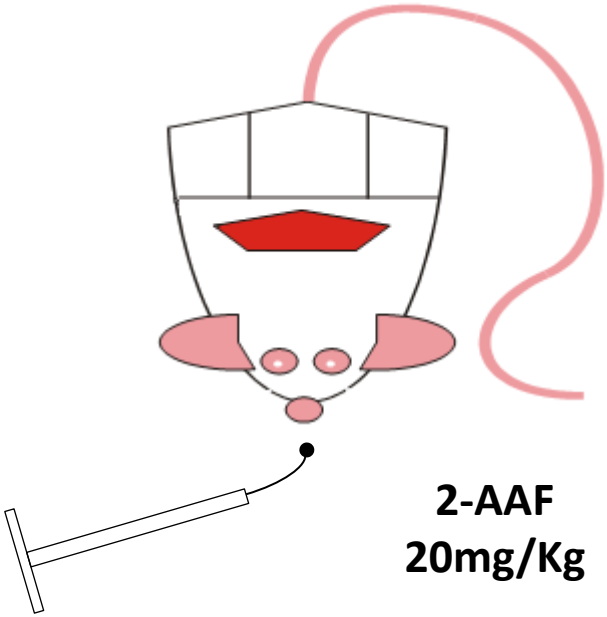
carcinógeno

célula normal

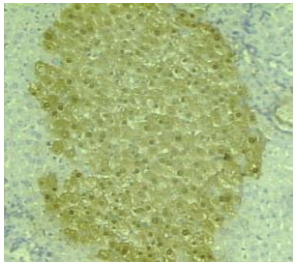
célula iniciada

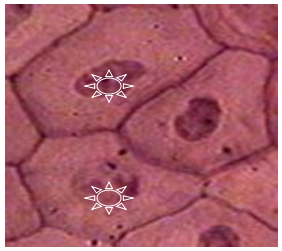
lesão Pré-neoplásica

CÂNCER



2-AAF
20mg/Kg

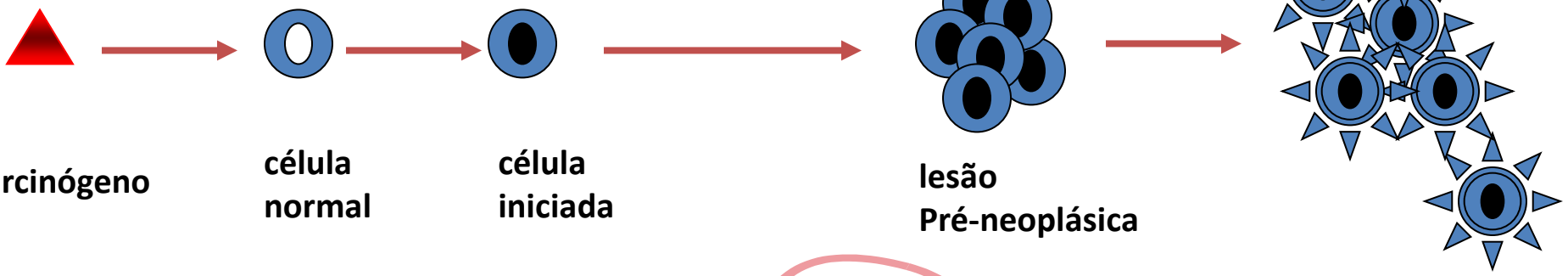




INICIAÇÃO

PROMOÇÃO

PROGRESSÃO



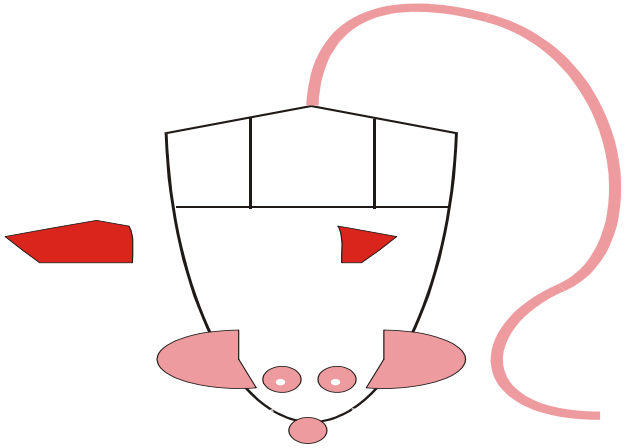
carcinógeno

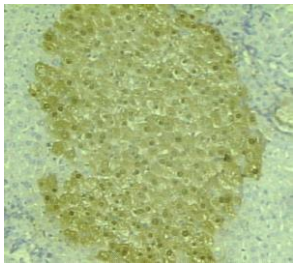
célula normal

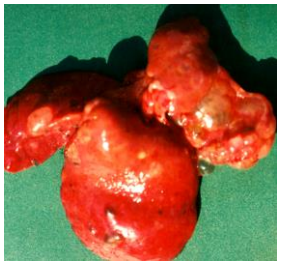
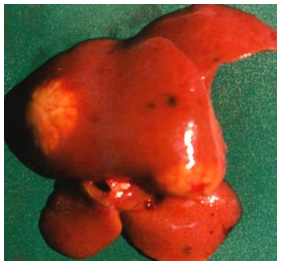
célula iniciada

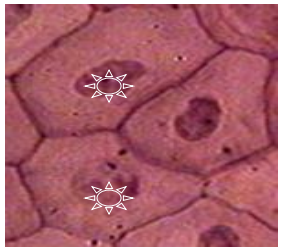
lesão Pré-neoplásica

CÂNCER





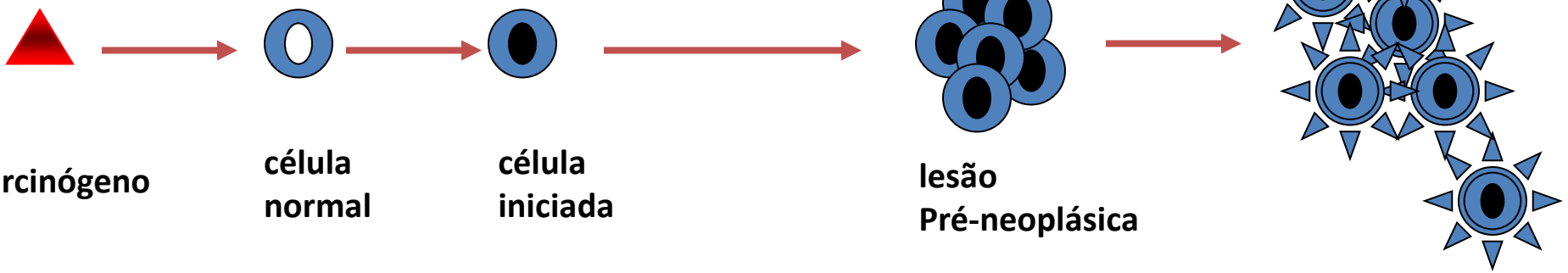





INICIAÇÃO

PROMOÇÃO

PROGRESSÃO



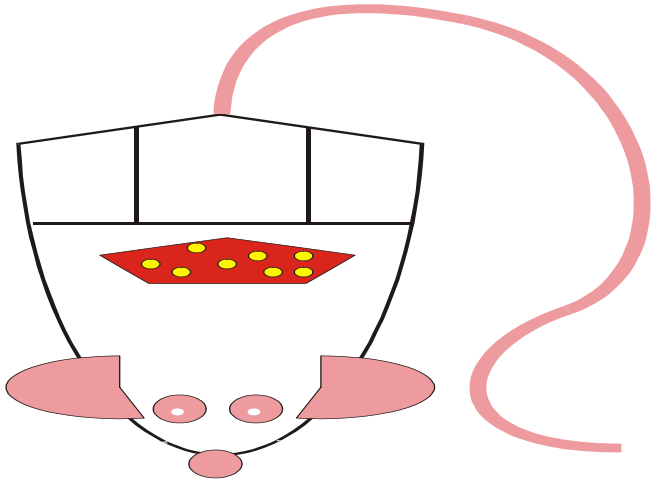
carcinógeno

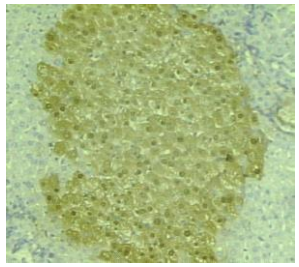
célula normal

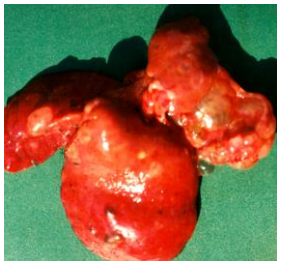
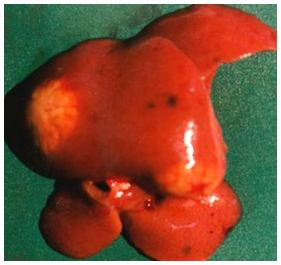
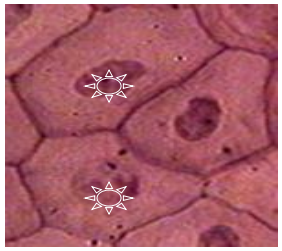
célula iniciada

lesão Pré-neoplásica

CÂNCER





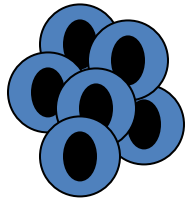
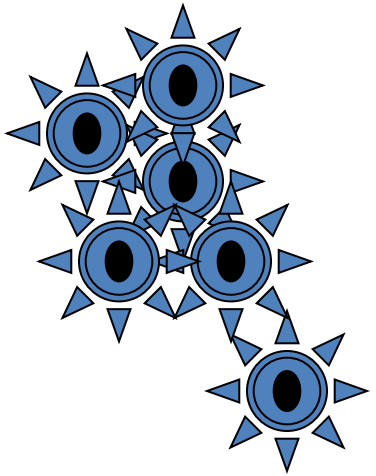




INICIAÇÃO

PROMOÇÃO

PROGRESSÃO



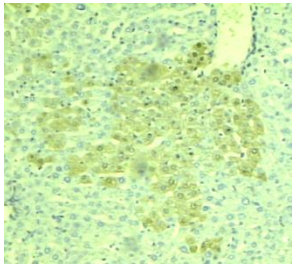
carcinógeno

célula normal

célula iniciada

lesão Pré-neoplásica

CÂNCER



97% remodelam

(Farber & Sarma, **Lab Invest,** 56:4-22, 1987)

(Andersen J. *et al*., **Hepatology** 51: 1401-09, 2010)

Hepatocarcinogênese e lesões pré-neoplásicas

6 semanas após a DEN

Humano

Quimioprevenção do HCC

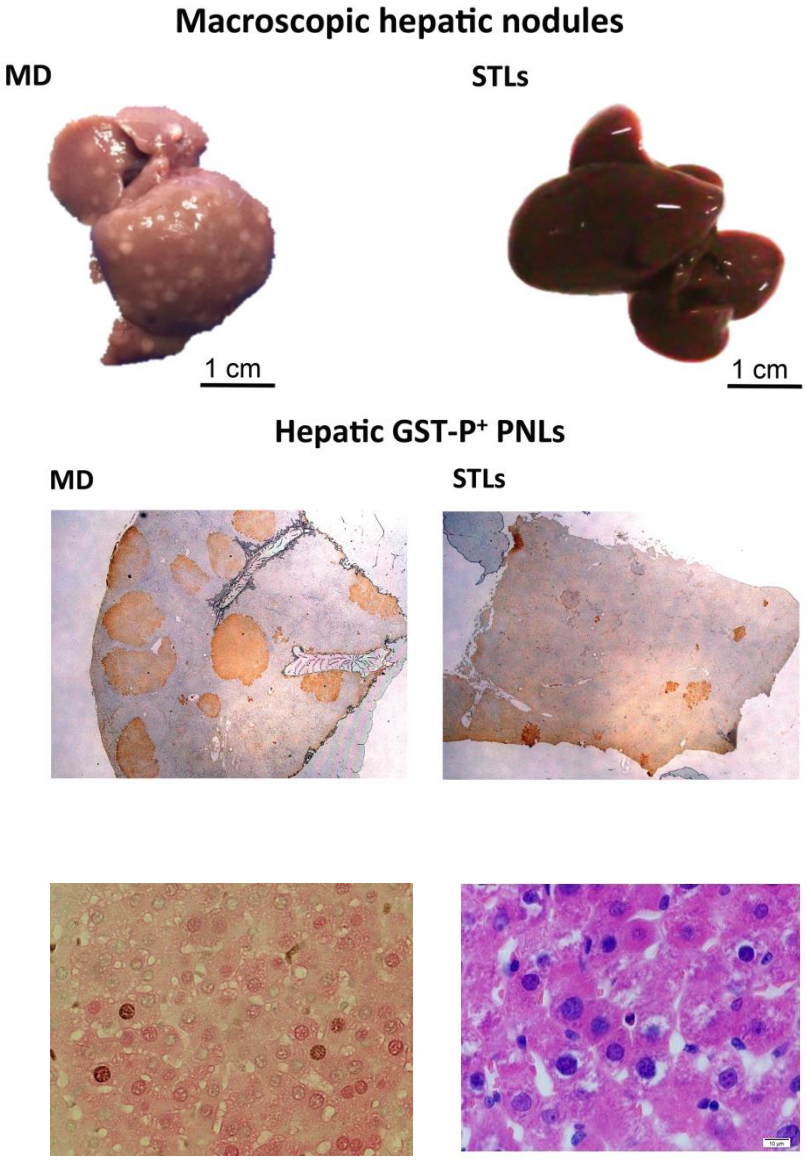
Biomarcadores

Marcadores intermediários para estratégias de quimioprevenção do câncer

Quimioprevenção do HCC

Biomarcadores

- Nódulos macroscópicos
- Focos de células alteradas
- Proliferação celular
- Apoptose

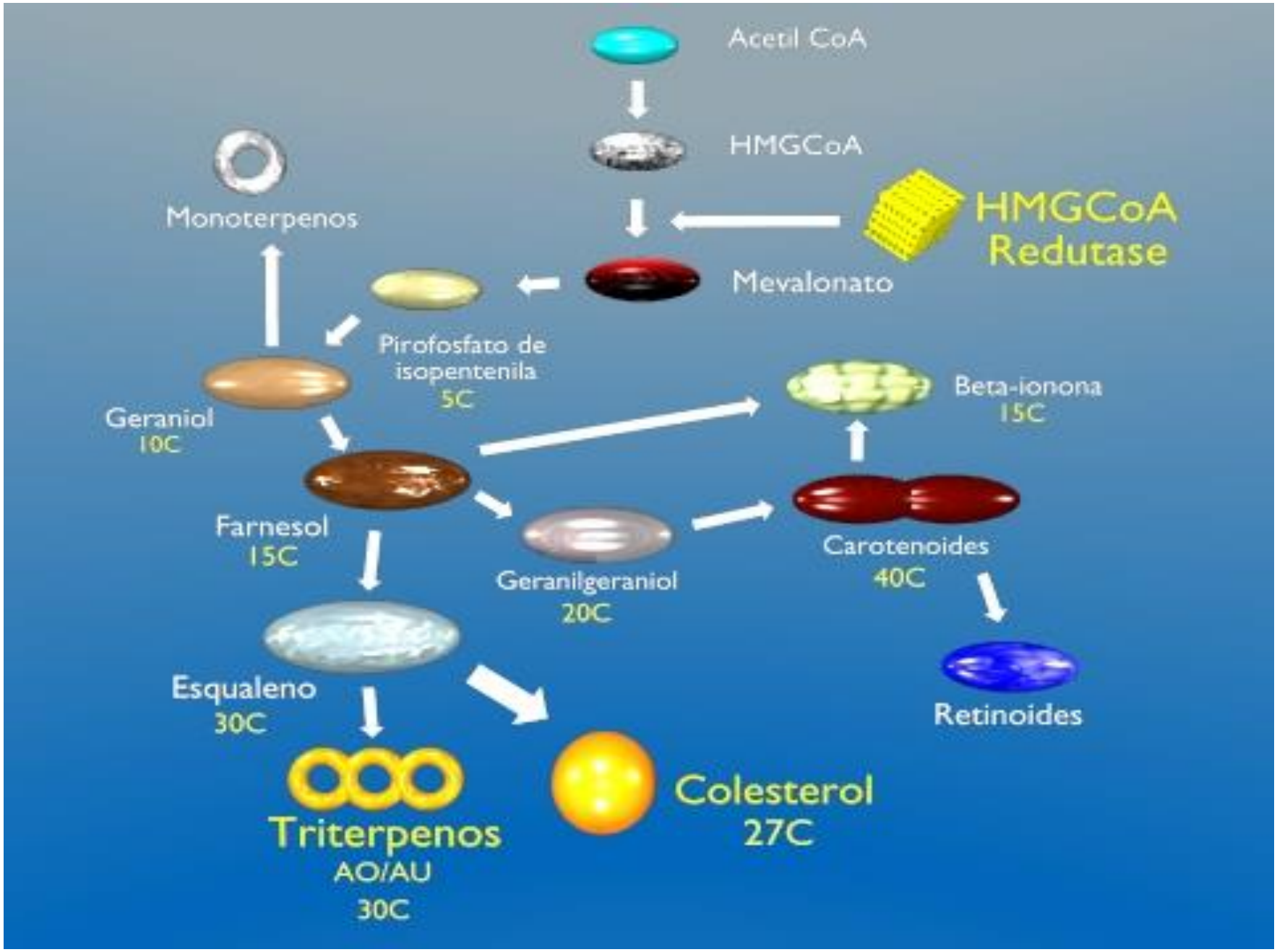


Quimioprevenção do HCC

- Beta caroteno
- Luteína
- Licopeno
- Geraniol
- Beta ionona
- Farnesol
- Geranilgeraniol

- Vitamina A
- Ácido Fólico

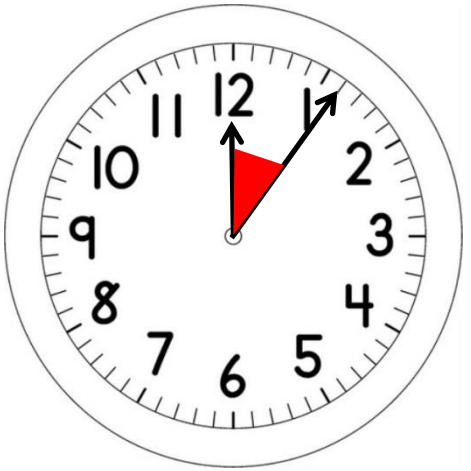
Quimioprevenção do HCC



Ácido Butírico

Eur J Cancer Clin Oncol, Vol. 23, No. 9, pp. 1283–1287, 1987.
Printed in Great Britain

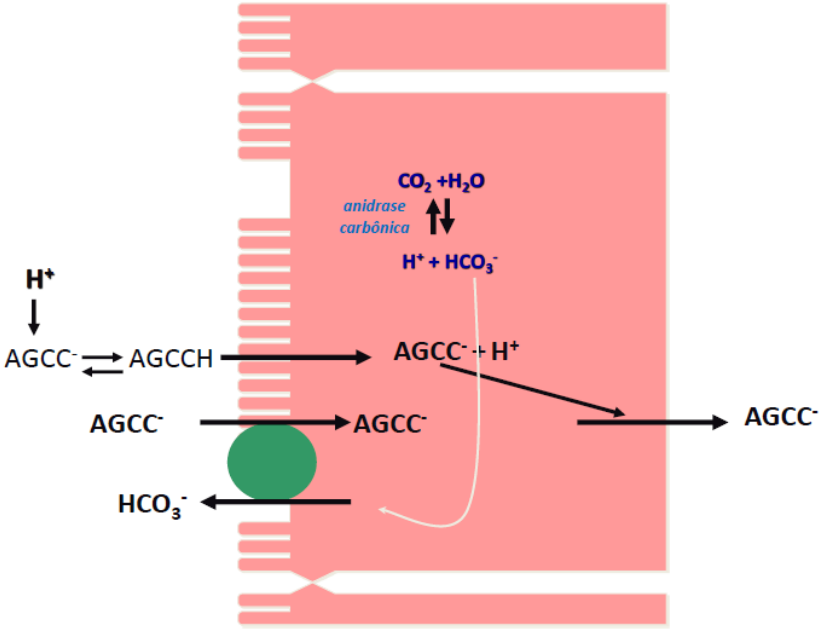
0277–5379/87$3.00 + 0.00

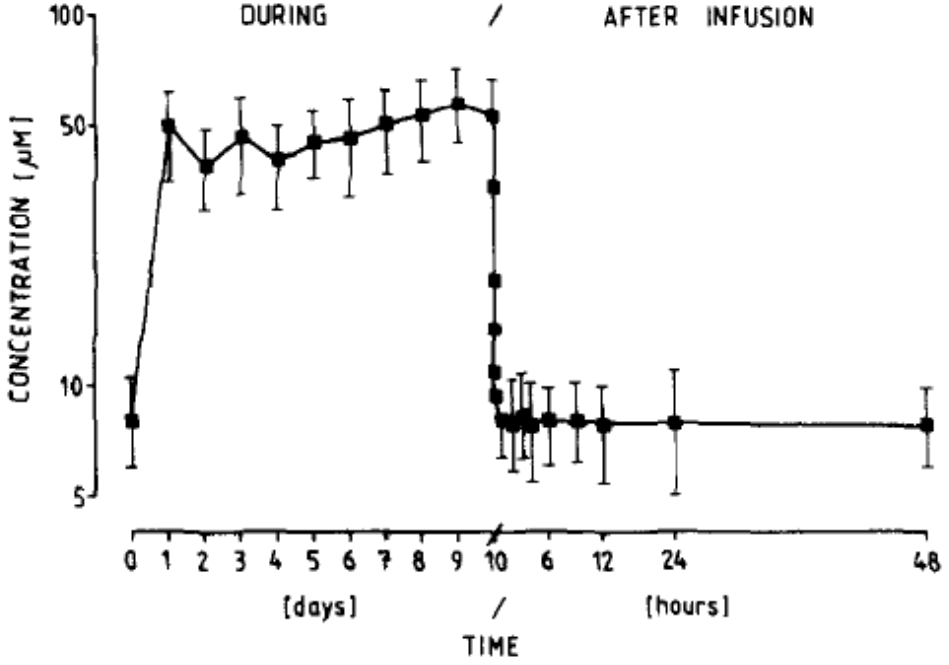


Clinical Pharmacology of Sodium Butyrate in Patients with Acute Leukemia*

ANTONIUS A. MILLER,† ERHARD KURSCHEL, RAINHARDT OSIEKA and CARL G. SCHMIDT

Innere Universitätsklinik (Tumorforschung), West German Tumor Center, University of Essen Medical School, Hufelandstr. 55, 4300 Essen 1, F.R.G.

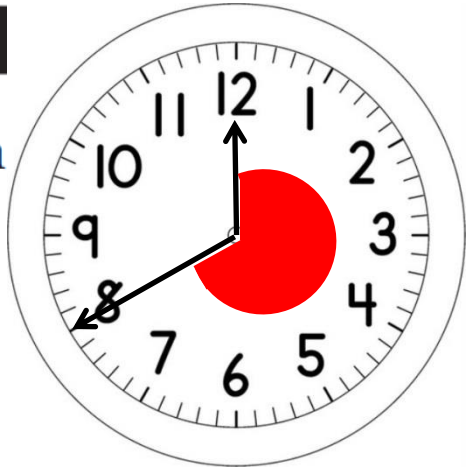




Tributirina

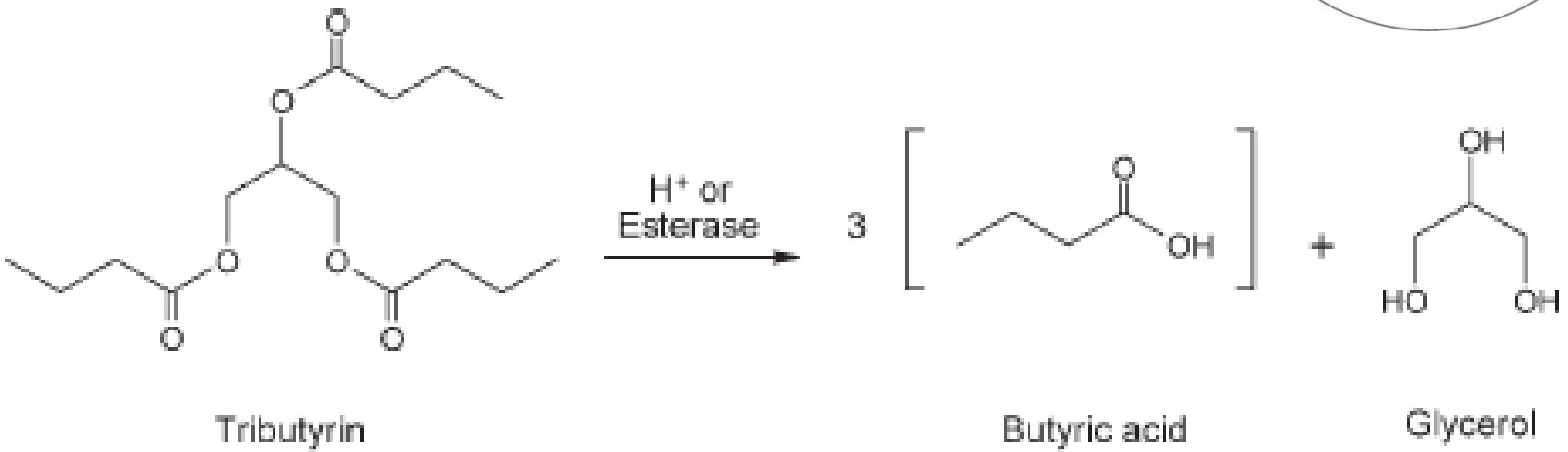
RAPID COMMUNICATIONS IN MASS SPECTROMETRY
Rapid Commun. Mass Spectrom. 2004; 18: 2217–2222
Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/rcm.1607

RCM



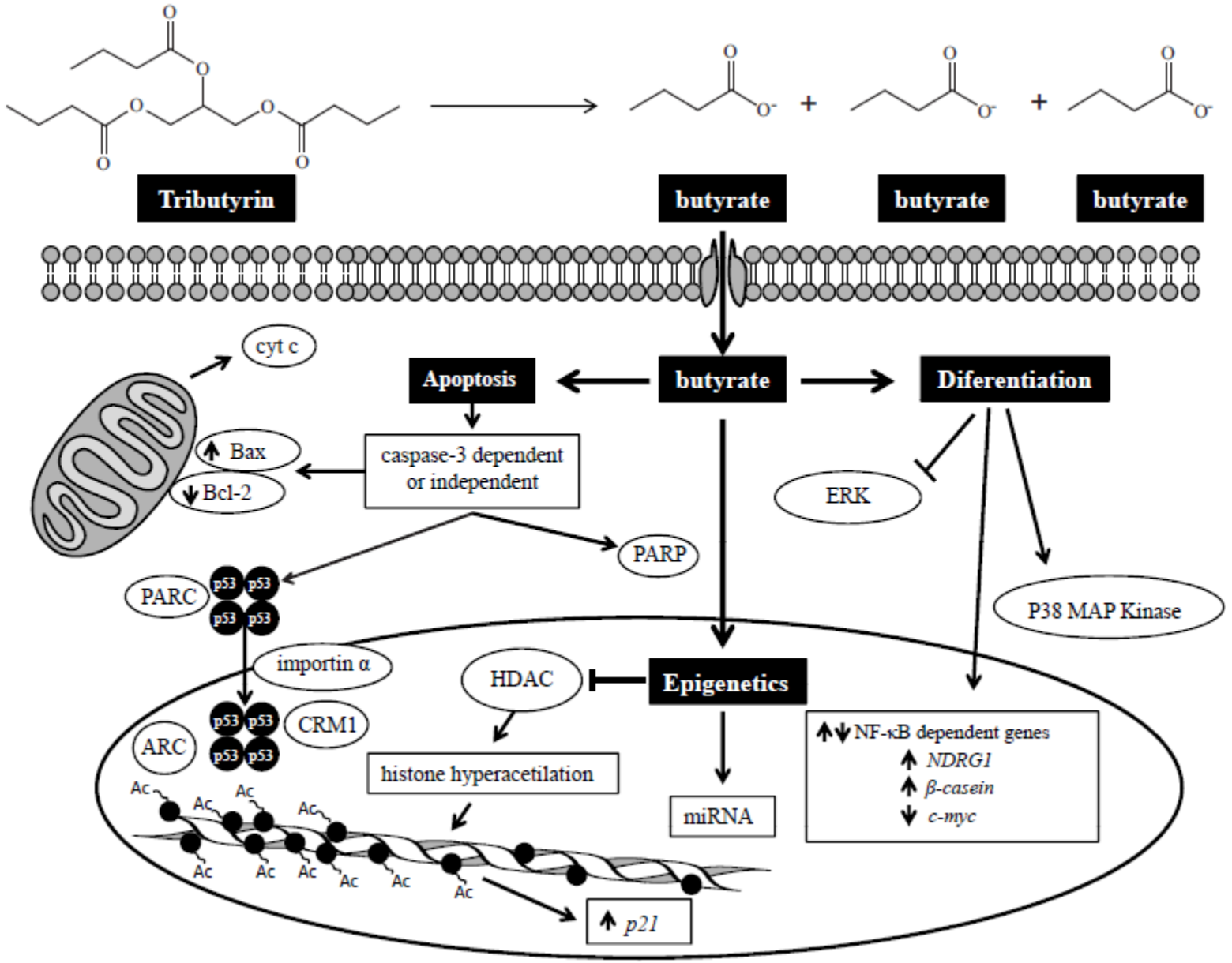
Determination of tributyrin and its metabolite butyrate in Wistar rat plasma samples by gas chromatography/mass spectrometry

Jie Su[1], Ningning Zhang[2] and Paul C. Ho[1]*

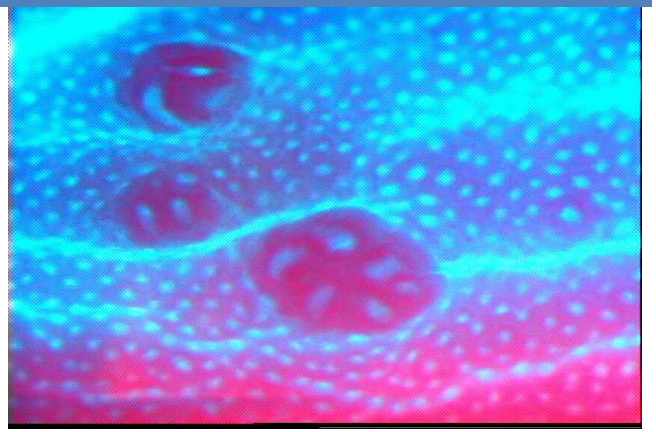


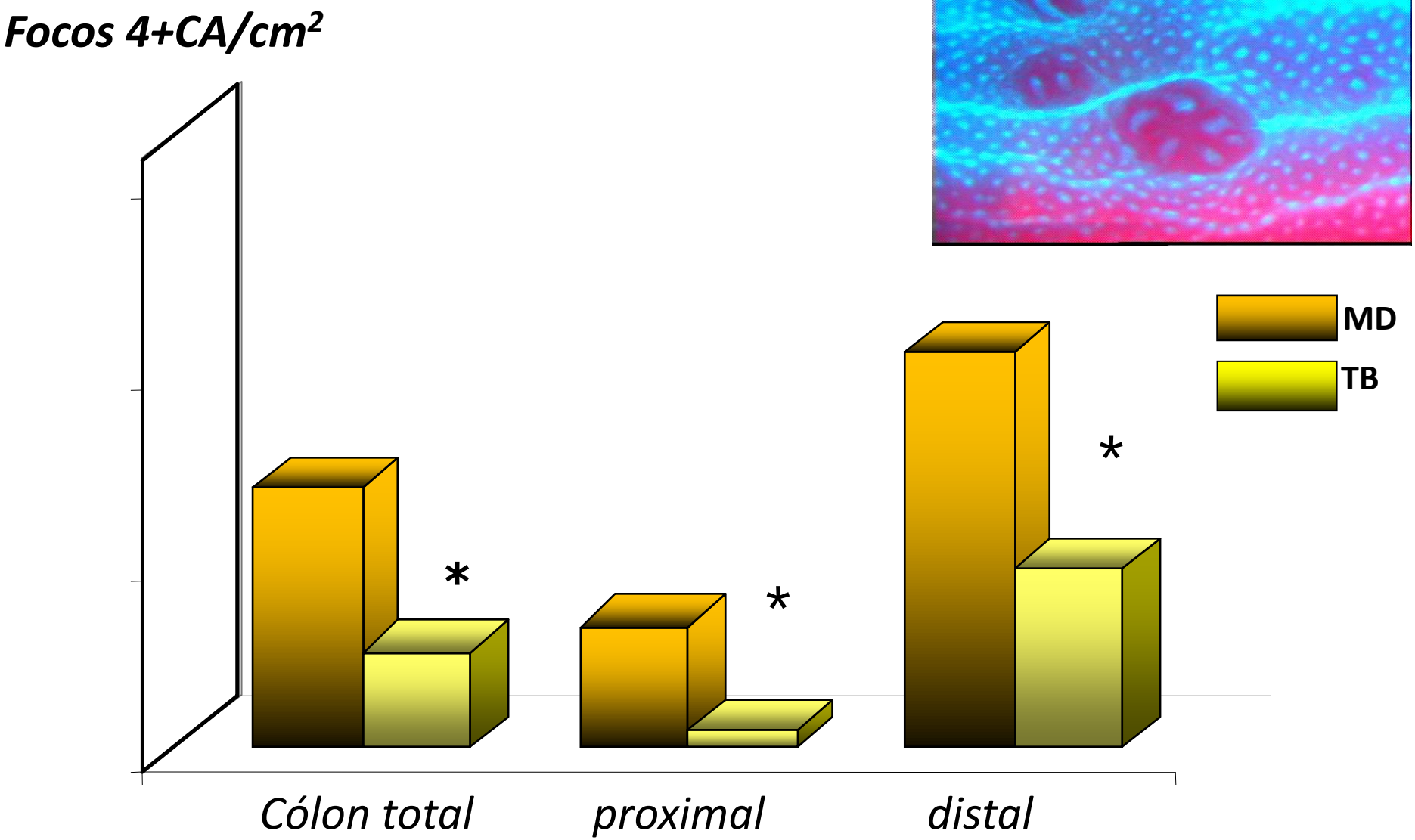
Tributyrin — Butyric acid — Glycerol

Tributirina e Hepatocarcinogênese



Tributirina e Carcinogênese de Cólon





(Heidor, R. et al., **Toxicol Appl Pharmacol** , 276: 129-135, 2014)

Tributirina

Problema: paciente com 70Kg deve ingerir 27 cápsulas de 1g de tributirina por dia!

Reduzir dosagem →

aumento da meia vida (40 min)

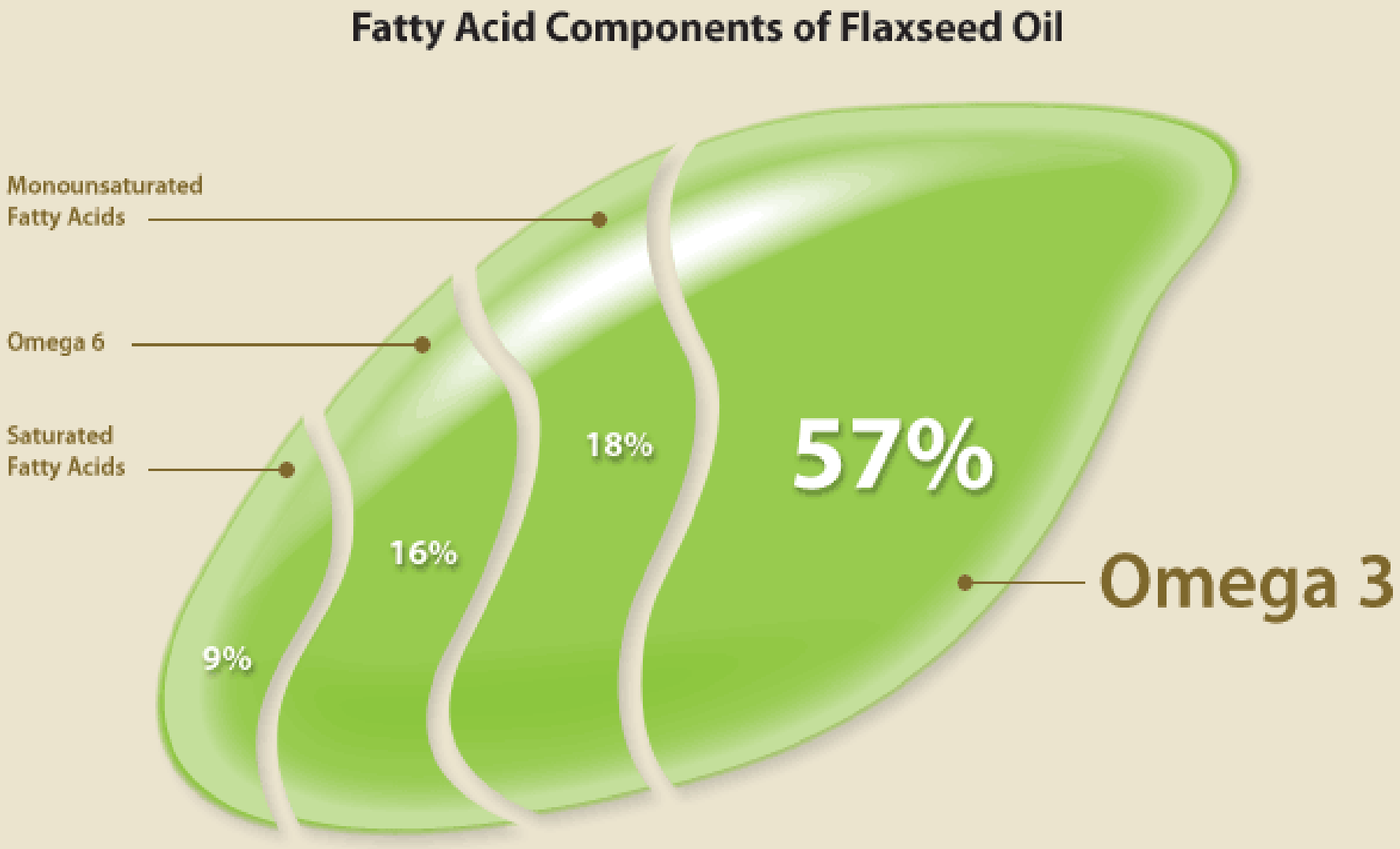
ou

aumento das concentrações de tributirina no tecido alvo

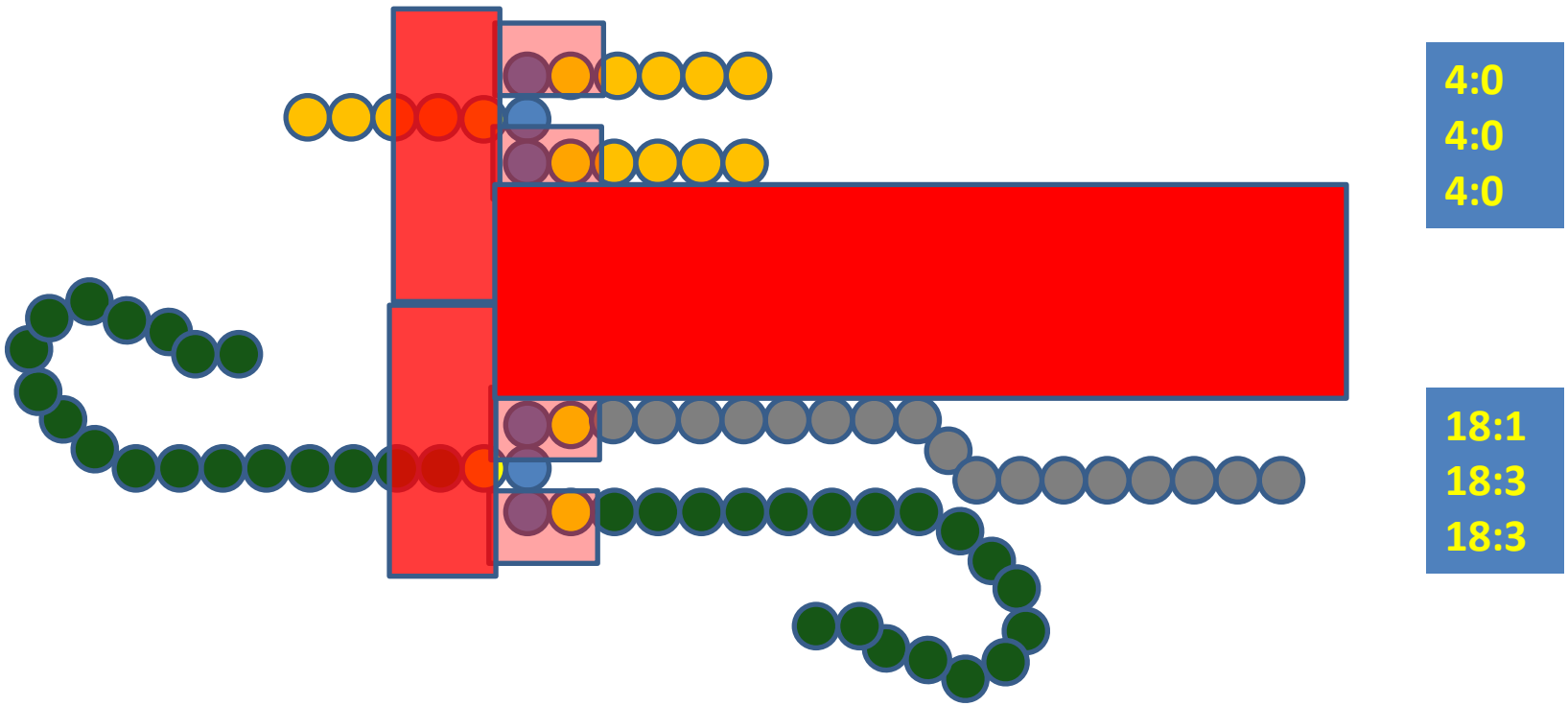
ou

aumento da atividade biológica

Modificações na Tributirina



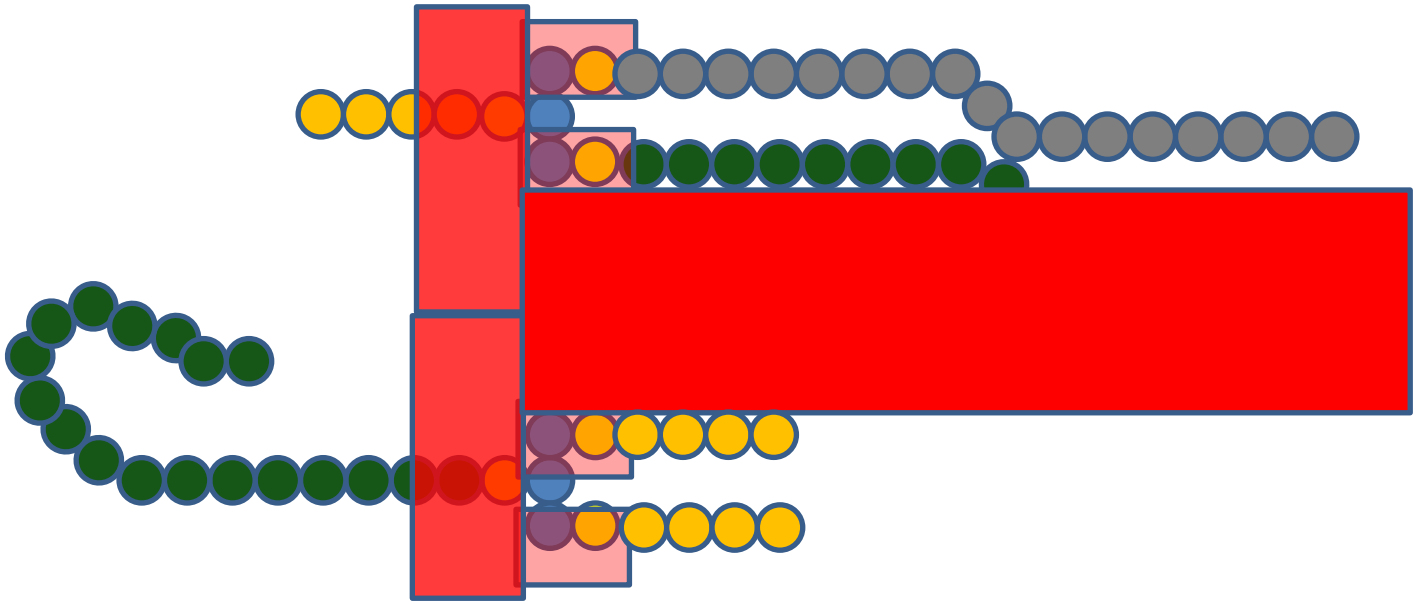
Lipídios Estruturados



4:0
4:0
4:0

18:1
18:3
18:3

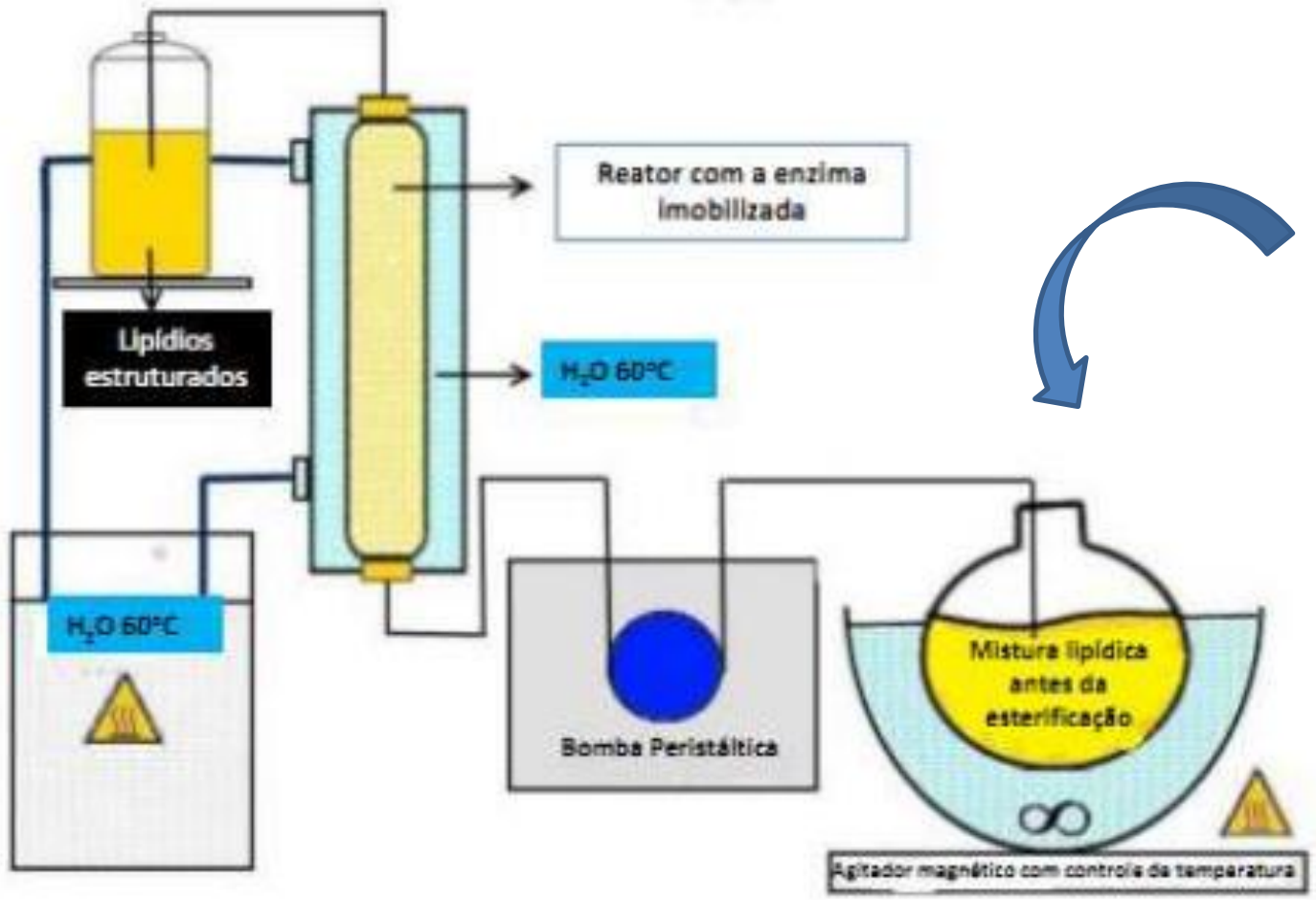
Lipídios Estruturados



18:1
4:0
18:3

4:0
18:3
4:0

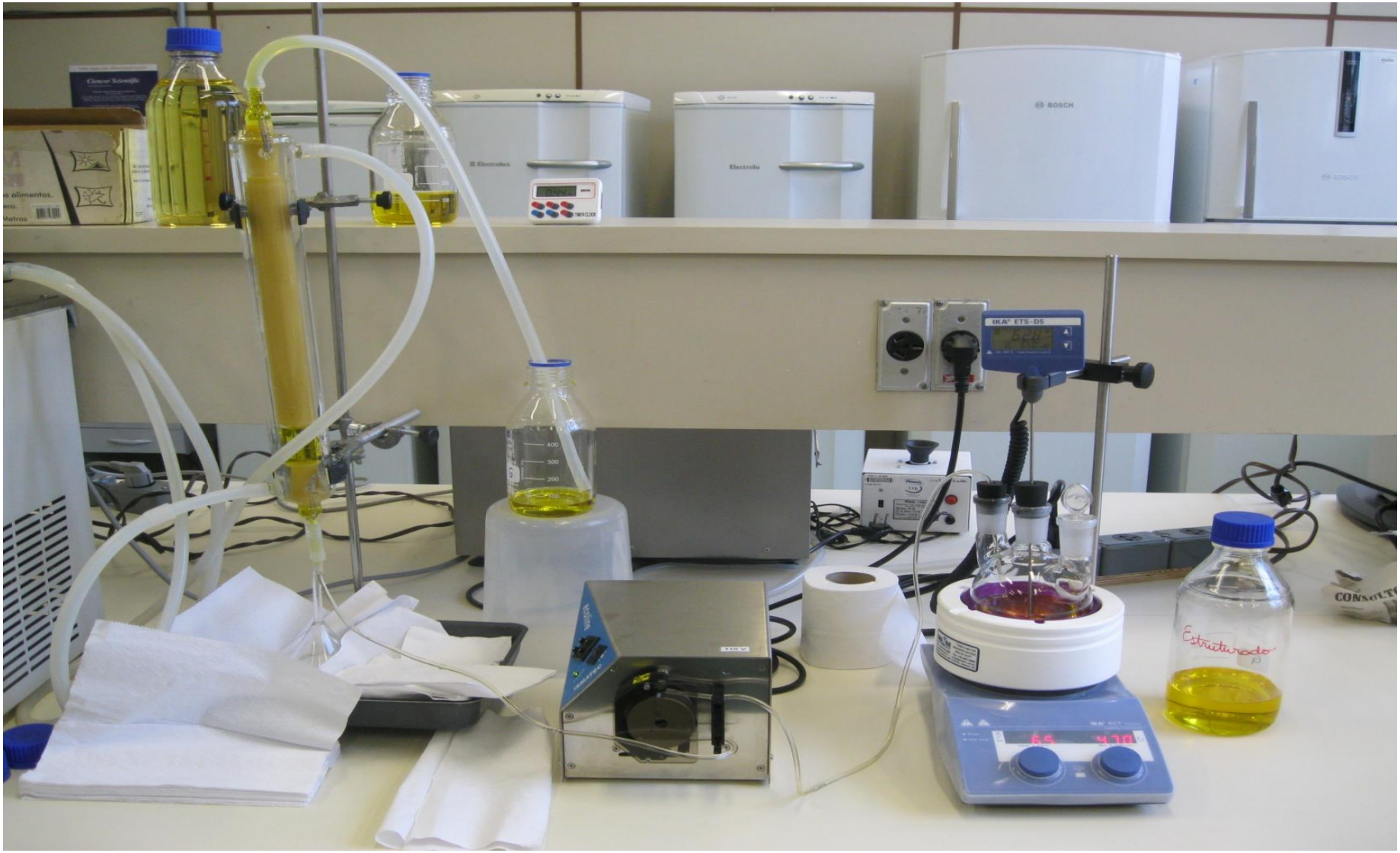
Lipídios Estruturados



5 mol de tributirina
+
2 mol de ácido alfa linolênico

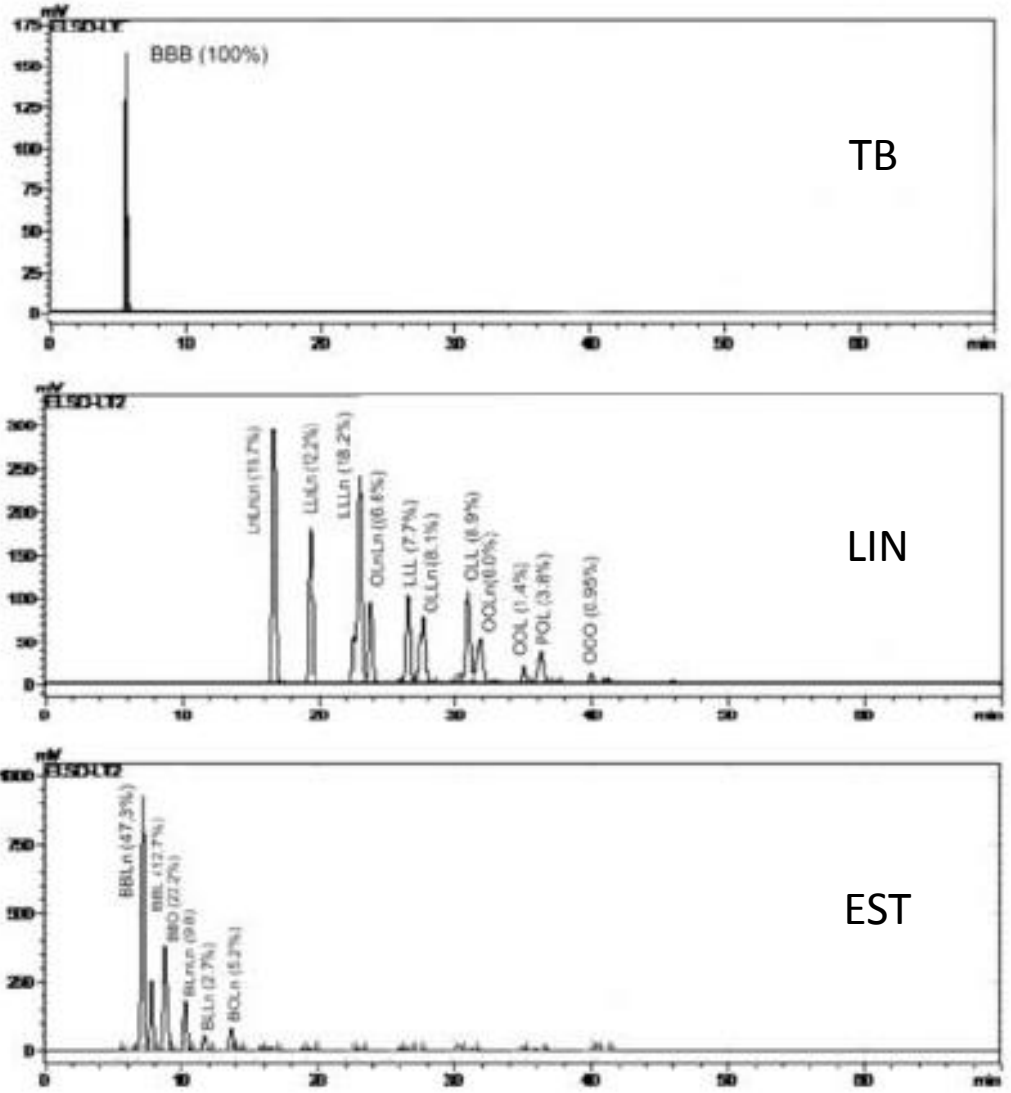
Silva et al. *J Mol Catalysis B: Enzymatic 76, 2012*

Lipídios Estruturados



Lipídios Estruturados

Cromatografia líquida de alta eficiência



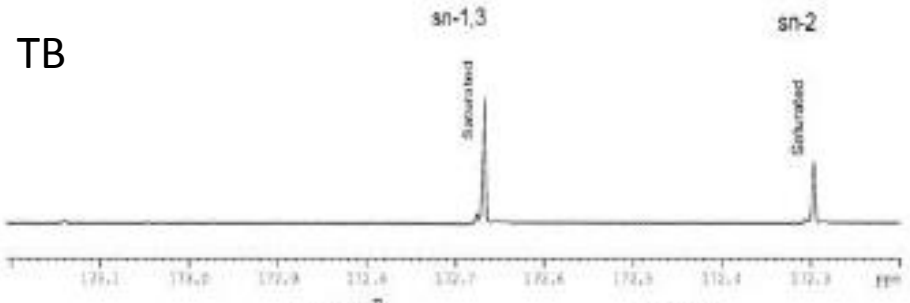
Formação de novos triacilgliceróis.

Lipídios Estruturados

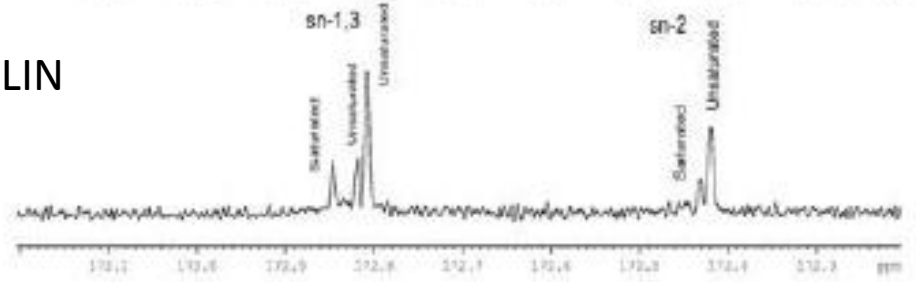
Ressonância magnética nuclear

Aumento da porcentagem de ácidos graxos saturados na *sn-2*.

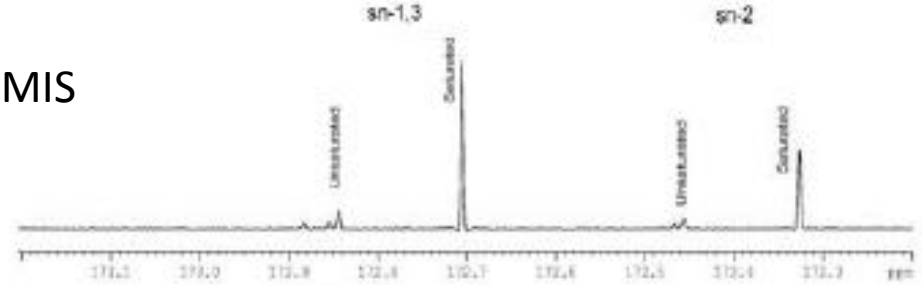
TB



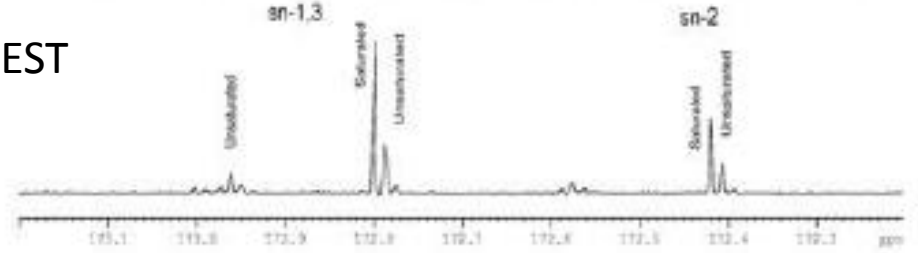
LIN



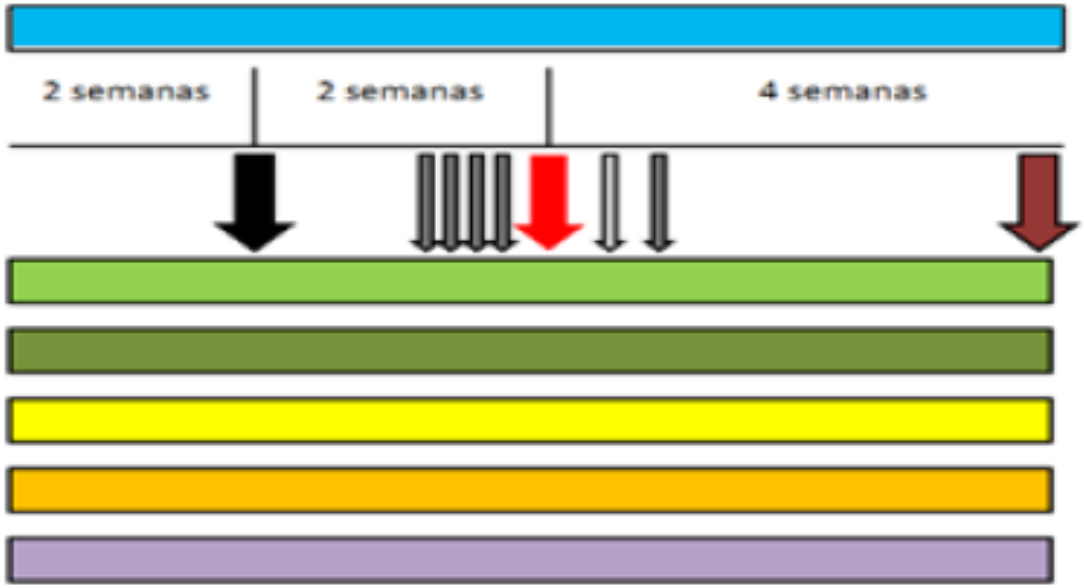
MIS



EST



Lipídios Estruturados



Grupo normal

Grupo ES: 165 mg dos lipídios estruturados/100 mg p.c/dia.

Grupo MS: 165 mg da mistura de tributirina com óleo de linhaça/100 mg p.c/dia.

Grupo TB: 200 mg de tributirina/ 100 mg p.c/dia.

Grupo LH: 133 mg de óleo de linhaça/100 mg p.c/dia.

Grupo MA: 300 mg de maltodextrina/ 100 mg p.c/dia.

DEN: 20 mg/100g p.c.

Hepatectomia parcial a 70%.

2-AFF: 2 mg/100g p.c.

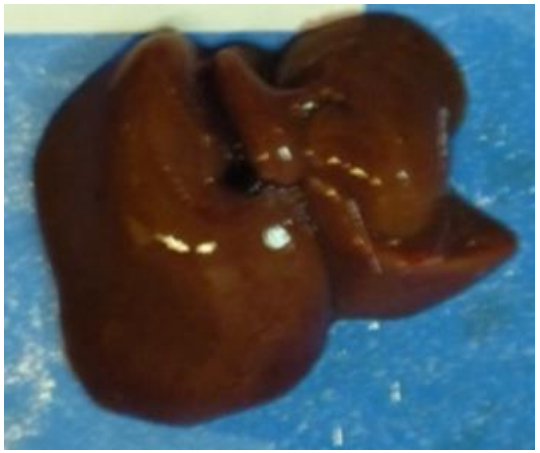
2-AFF: 0,75 mg/100g p.c.

Eutanásia.

Lipídios Estruturados

Grupos (n)	Consumo de Ração (g/dia)	Peso Corpóreo Final (g)	Ganho (g)	Peso Hepático Relativo (g)	Incidência de nódulos (%)	Número médio de nódulos por rato
MD (6)	24,8 ± 0,9	277 ± 11	203 ± 7	3,7 ± 0,4	100	195,0 ± 161,9
LIN (8)	23,6 ± 0,7	287 ± 7	211 ± 6	3,2 ± 0,1	100	90,3 ± 72,9
TB (11)	23,7 ± 1,1	276 ± 7	201 ± 5	2,8 ± 0,1[a]	100	27,1 ± 46,3[a]
MIS (11)	24,0 ± 0,5	274 ± 7	198 ± 6	3,3 ± 0,2	100	146,5 ± 143,1
EST (10)	23,2 ± 1,1	280 ± 8	205 ± 7	2,9 ± 0,1[a]	100	42,3 ± 53,8[a]

Dados expressos na forma de média ± erro padrão da média; [a]Diferença em relação ao grupo MD segundo teste ANOVA seguido de Tukey $p<0,05$.



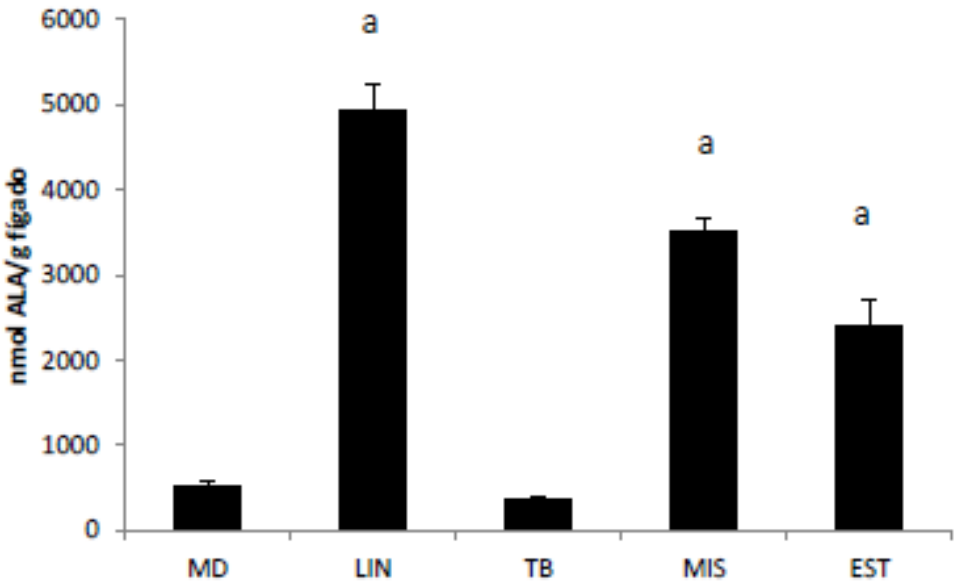
Lipídios Estruturados

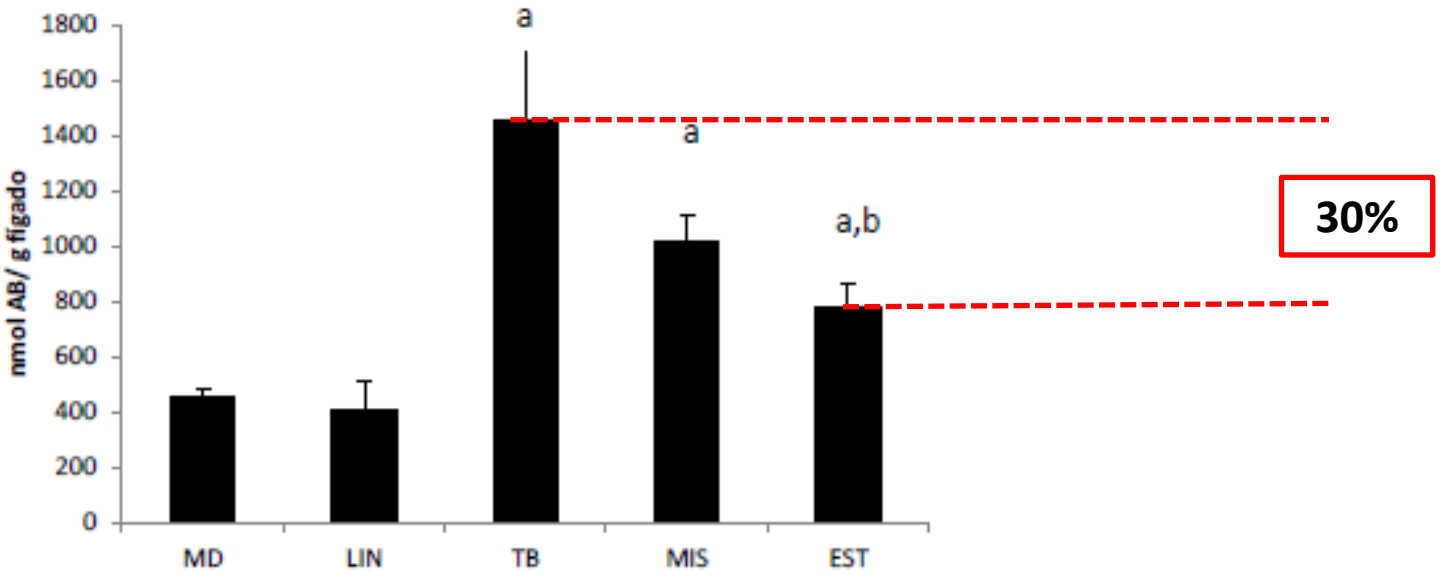
Grupos (n)	Marcações GST-P positivas					
	nº/cm²		Tamanho médio (mm²)		% área hepática	
	pLPN	rLPN	pLPN	rLPN	pLPN	rLPN
MD (6)	61 ± 0,04	58 ± 0,09	0,41 ± 0,08	0,25 ± 0,05	24,5 ± 4,04	12,6 ± 1,3
LIN (8)	46 ± 0,05	53 ± 0,06	0,35 ±0,04	0,20 ± 0,03	16,7 ± 4,1	9,6 ± 1,3
TB (11)	28 ± 0,03[a]	69 ± 0,07	0,22 ± 0,05	0,14 ± 0,02	6,9 ± 1,9 [a]	9,6 ± 1,3
MIS (10)	55 ± 0,05	64 ± 0,09	0,37 ± 0,1	0,20 ± 0,03	18,7 ± 4,08	11,6 ± 0,9
EST (8)	30 ± 0,05[a]	57 ± 0,05	0,27 ± 0,06	0,19 ± 0,05	7,8 ± 2,4 [a]	9,07 ± 1,9

Dados expressos na forma de média ± erro padrão da média; [a] Diferença em relação ao grupo MD segundo teste ANOVA seguido de Tukey, $p<0.05$. pLPN = persistente; rLPN = remodelação.

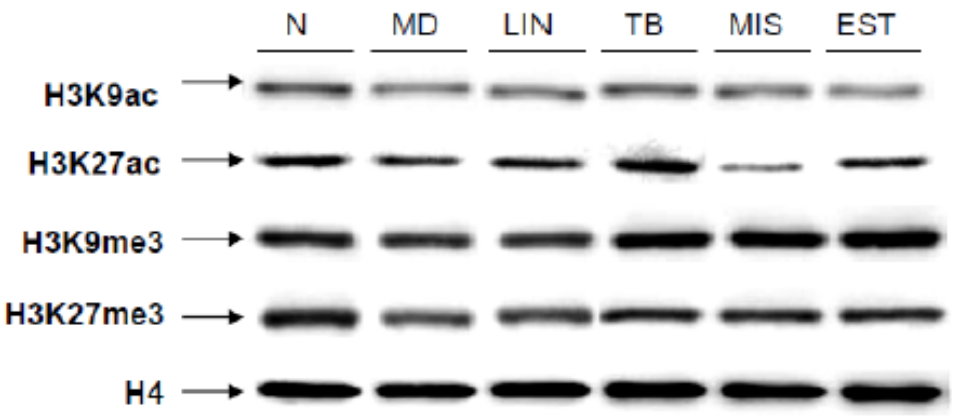
Inibição do metabolismo da DEN ou do 2-AAF.
Apoptose.

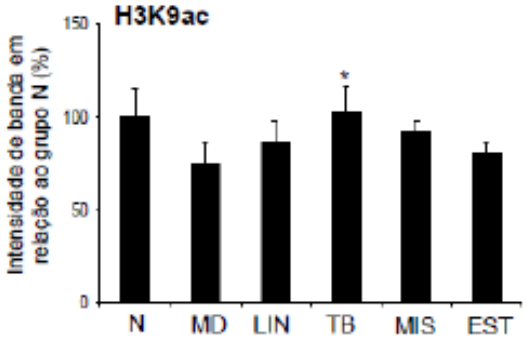
Lipídios Estruturados

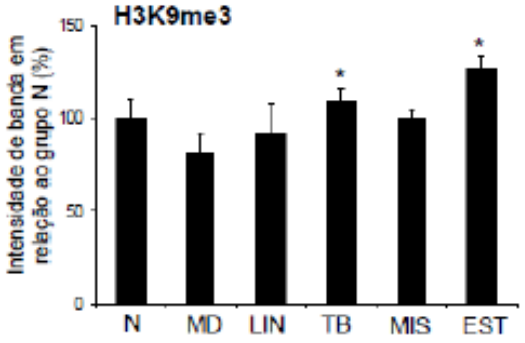


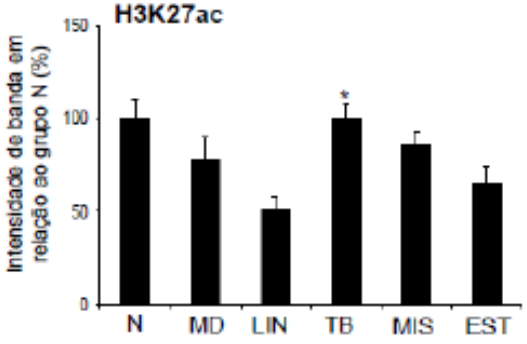


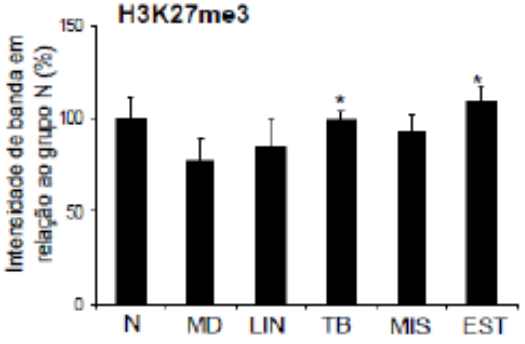
Lipídios Estruturados



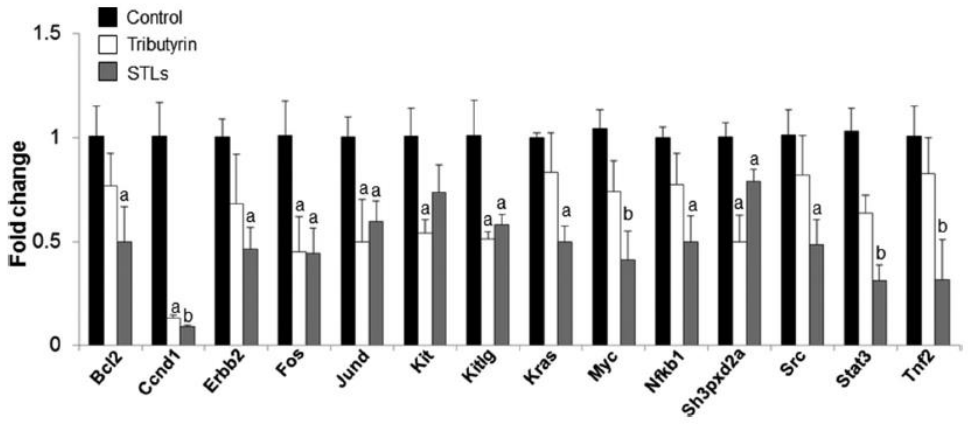


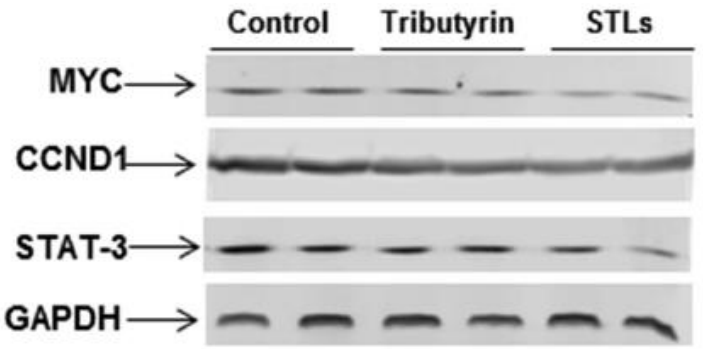


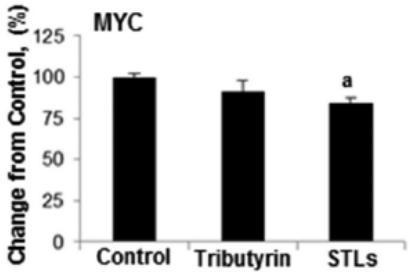


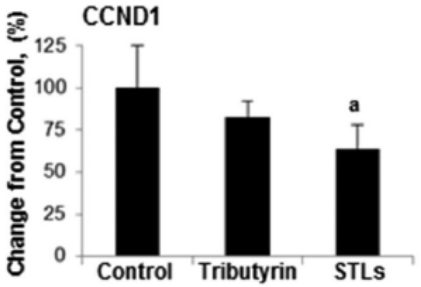


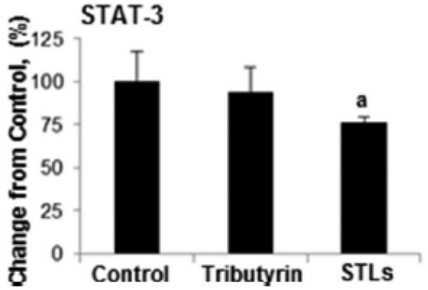
Lipídios Estruturados

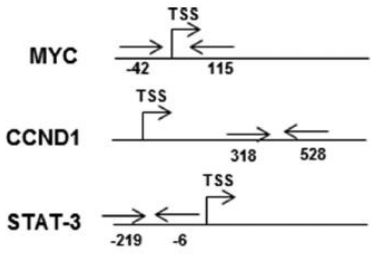


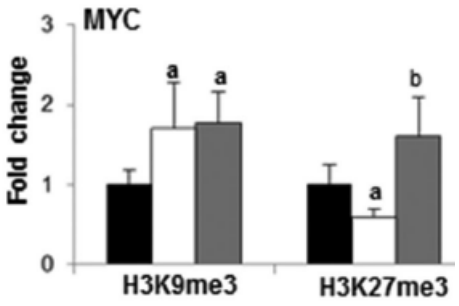


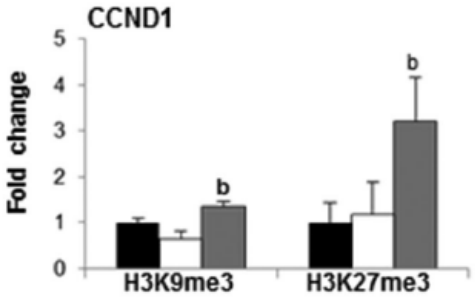


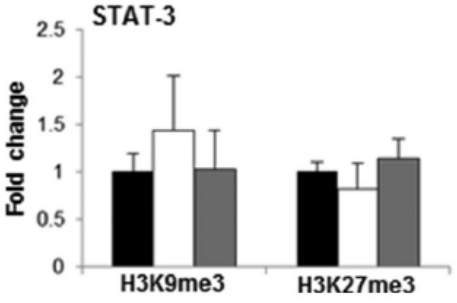








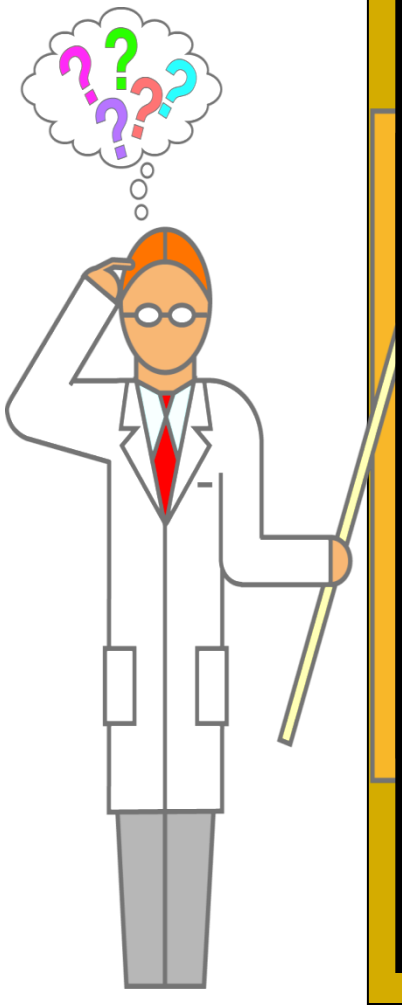




Heidor R. et al. **Mol. Nutr. Food Res.** 2016, 60, 420–429

Lipídios Estruturados

Conclusão:

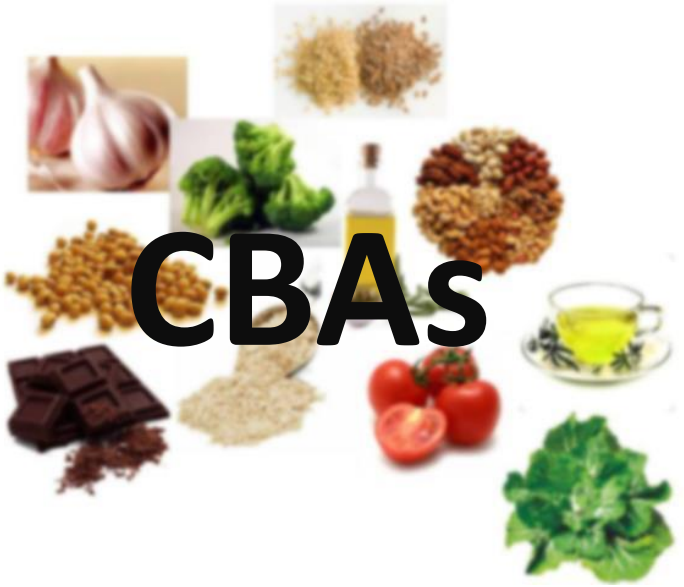


Lipídios estruturados a partir da TB e Óleo de Linhaça

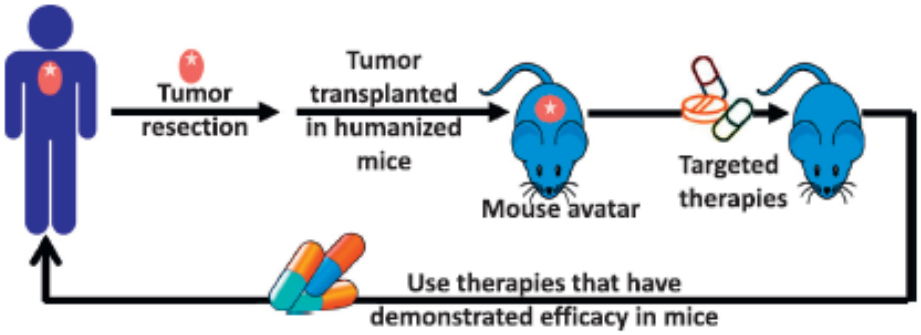
apresentam atividade quimiopreventiva da hepatocarcinogênese

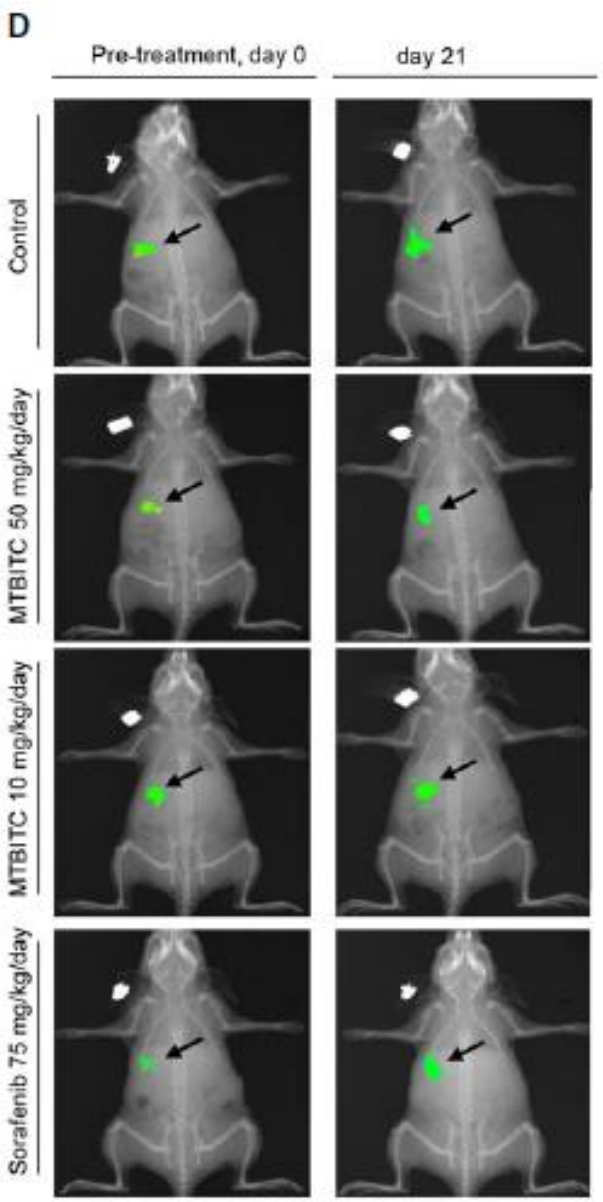
Perspectivas em quimioprevenção

+



Perspectivas em quimioprevenção





Tarefa

1- Defina:

a) Agente quimiopreventivo bloqueador da carcinogênese

b) Agente quimiopreventivo supressor da carcinogênese

c Qumioprevenção terciária da carcinogênese

2- Um CBA apresenta atividade quimiopreventiva *in vitro* e *in vivo* da hepatocarcinogênese. Foram produzidas cápsulas com o CBA em questão para serem utilizadas em um ensaio clínico.

a) É necessário realizar um ensaio de fase 1 (avaliação da toxicidade)?
b) Com relação as fases II e III do ensaio clínico (avaliação da eficácia e segurança), quais seriam os critérios para a seleção dos participantes? E quais seriam os endpoints primário e secundário?

Obrigado!

rheidor@usp.br