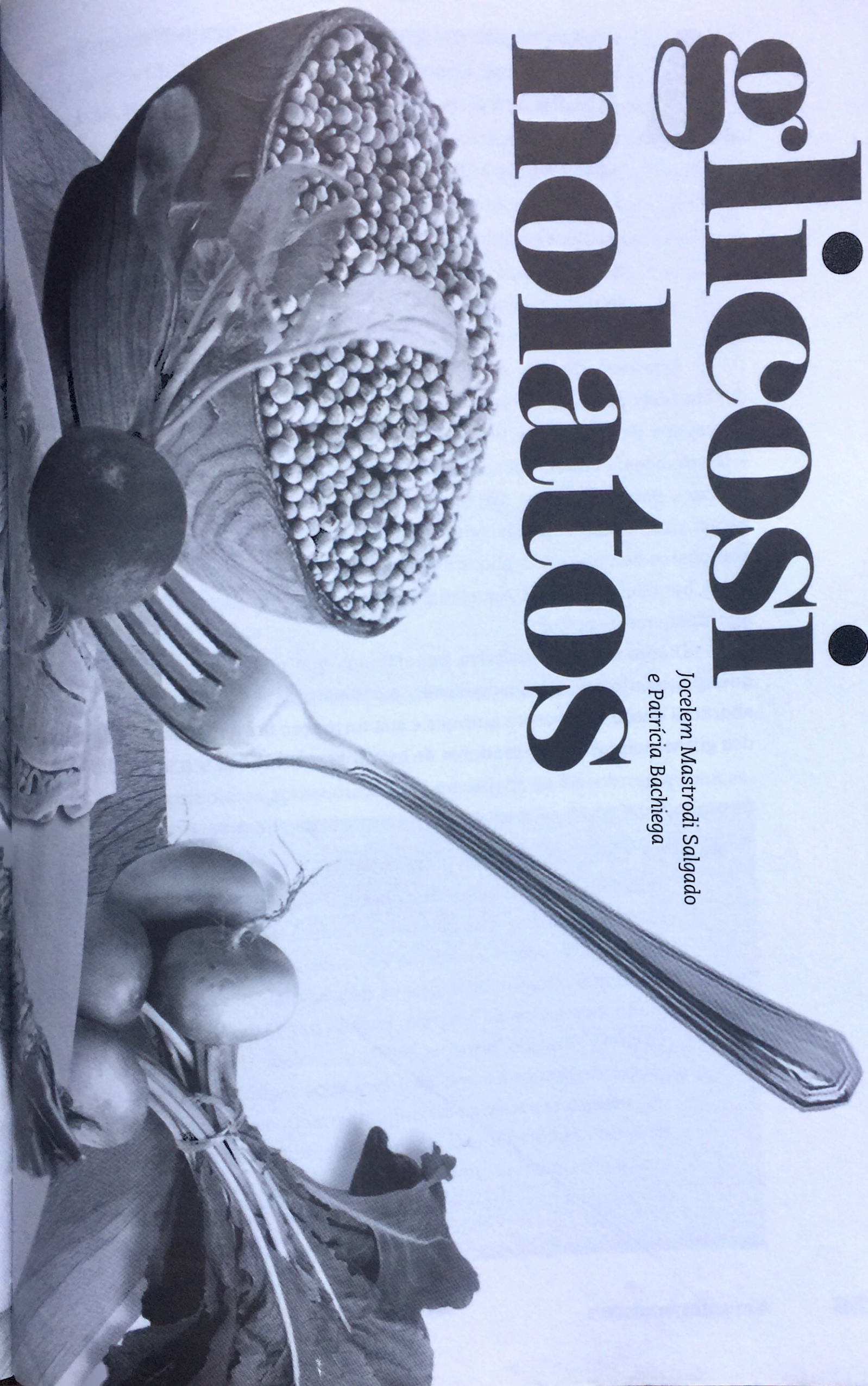
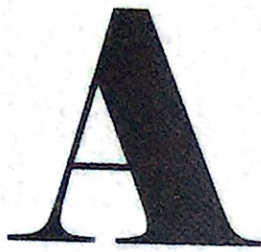


# glicósi molatos

Jocelem Mastrodi Salgado  
e Patrícia Bachiega





As brássicas são um grupo de vegetais que pertencem à família *Brassicaceae*. Denominada anteriormente de *Cruciferae*, nomeado devido à disposição cruciforme de suas pétalas, essa família possui grande importância econômica e contém cerca de 340 gêneros e 3.700 espécies. Consumidos em uma variedade de formas, tais como brotos, folhas, inflorescência, caules, raízes ou óleos extraídos de suas sementes, os principais representantes dessa família incluem brócolis, repolho, couve-flor, rabanete, couve, mostarda, nabo, agrião, *wasabi*, couve-de-bruxelas e couve-rábano.

Atrativos devido ao sabor característico, esses vegetais também devem fazer parte de nossa dieta regularmente em virtude de seus elevados conteúdos de compostos benéficos à saúde, tais como compostos fenólicos e flavonoides, carotenoides, clorofila, vitaminas (A, C, E e K), sais minerais (cálcio e potássio), fibras dietéticas e ácido fólico. Além dessa variedade de compostos, esses vegetais apresentam também uma rica quantidade de compostos denominados glicosinolatos (Boxe 7.1), os principais responsáveis pelos benefícios à saúde apresentados por esses alimentos, tema que será abordado neste capítulo.

Diante da representativa importância que possuem na prevenção de doenças crônicas não transmissíveis, principalmente o câncer, este capítulo abordará desde a estrutura química e sua formação até o mecanismo de ação dos glicosinolatos e seus produtos de hidrólise.

### **Boxe 7.1** Como surgiram os glicosinolatos?

Indícios apontam que a descoberta dos glicosinolatos, metabólitos secundários das plantas da ordem das Brassicales, ricas em enxofre, ocorreu cerca de 200 anos atrás. A descoberta dos primeiros glicosinolatos deu-se no início do século XIX; foram, então, nomeados de *sinigrina*, isolada nas sementes de mostarda-preta (*Brassica nigra*), e *sinalbina*, isolada nas sementes de mostarda-branca (*Sinapis alba*). Nos anos seguintes, observou-se que esses compostos se decompunham em decorrência da atividade de um componente denominado, inicialmente, *mirosina*, o qual é atualmente conhecido como *mirosinase* e que também foi isolado pela primeira vez nas sementes de mostarda-preta.

Em 1897, Gadamer fez a primeira proposição de uma estrutura geral dos glicosinolatos (Fig. 7.1A). No entanto, essa estrutura não era capaz de explicar a ocorrência dos subprodutos da hidrólise induzida pela mirosina – os nitrilos – em óleos de mostarda. Sendo assim, Ettliger e Lundeen, em 1956, revisaram essa estrutura geral e definiram uma nova para o “protótipo dos glicosinolatos presentes no óleo de mostarda” (Fig. 7.1B). Esta era composta de um grupo beta-D-tioglicose, uma cadeia lateral (R) e uma oxima sulfonada; no ano seguinte, a nova estrutura foi comprovada por síntese.

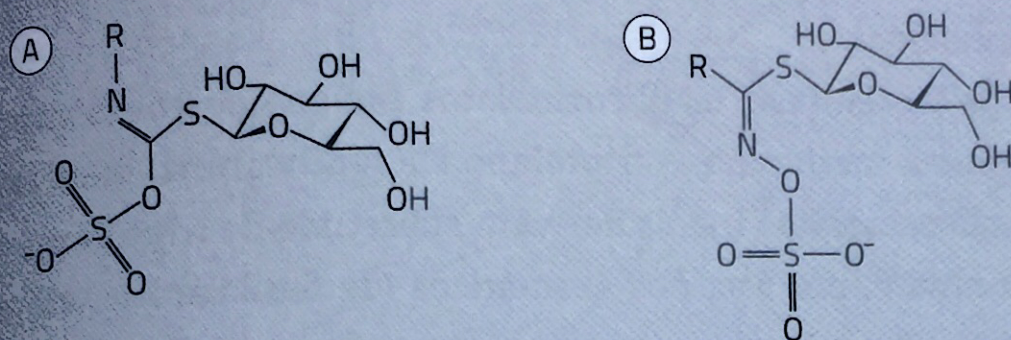


Fig. 7.1 Estrutura dos glicosinolatos proposta por (A) Gadamer e (B) Ettliger e Lundeen

Fonte: Hanschen et al. (2014).

## 7.1 Química e biossíntese

Os glicosinolatos apresentam uma variedade de estruturas químicas. Entre elas, as mais numerosas englobam cadeias de carbono, tanto as ramificadas quanto as lineares. Apesar de apresentarem uma estrutura química variada, em razão da estrutura de sua cadeia lateral (R) modificada, esses compostos possuem uma característica em comum: a presença de um grupo beta-D-tioglicose (Fig. 7.2).

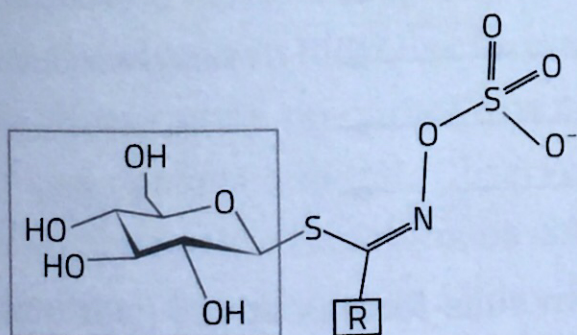


Fig. 7.2 Estrutura geral dos glicosinolatos, com destaque para o grupo beta-D-tioglicose

Fonte: Ares et al. (2014).

A natureza da cadeia lateral possui uma determinante influência nas classes estruturais dos glicosinolatos, que podem ser agrupados, geralmente, em alifáticos (alquil, alquenil e hidroxialquil), heterocíclicos (indóis) e aromáticos.

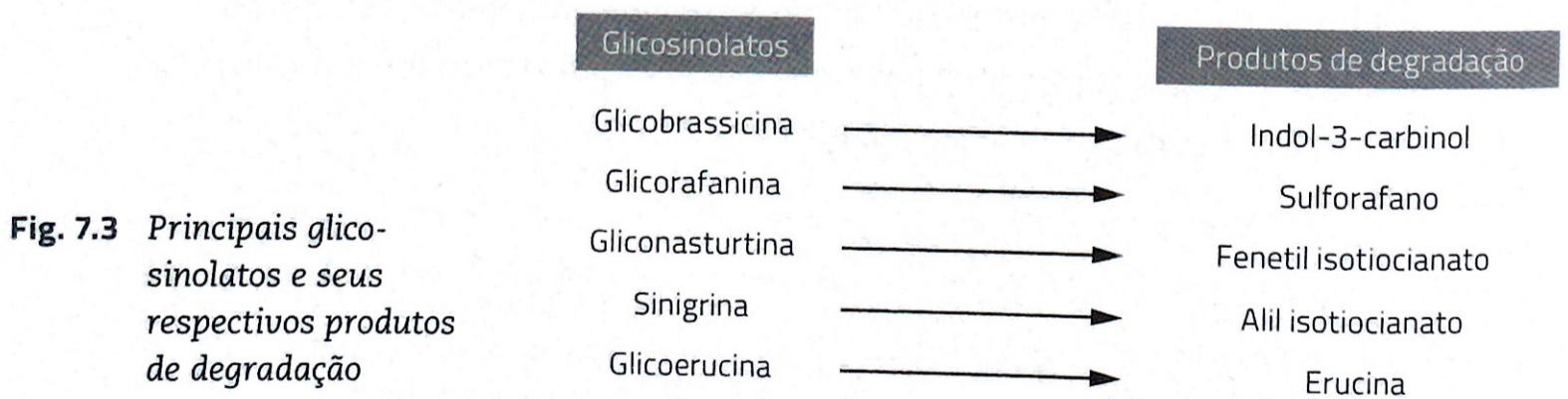
Devido a essas variações, um único vegetal pode conter diferentes classes desses compostos. Um exemplo disso são os brócolis, um dos alimentos mais ricos que há em glicosinolatos e no qual já foram identificados 16 tipos diferentes destes, sendo os principais a glicorafanina, a glicoiberina, a glicoyalissina, a progoitrina, a gliconasturtina, a sinigrina, a gliconapina, a glicobrassicinapina, a glicobrassicina e a neoglicobrassicina.

Os glicosinolatos também contêm, em sua maioria, duplas ligações, grupos hidroxila ou carbonila, ou ligações de enxofre em vários estados de oxidação. Outro pequeno grupo de benzilglicosinolatos possui, em sua ligação glicosídica com o anel aromático, uma molécula de açúcar ramnose ou arabinose adicional, apesar de a presença desses açúcares ainda não possuir um significado conhecido.

Quanto a sua biossíntese, os glicosinolatos são compostos derivados de aminoácidos como a metionina, o triptofano e a fenilalanina. Mais especificadamente, os glicosinolatos indóis derivam sobretudo de triptofano, dos alifáticos de metionina e, por fim, dos aromáticos (de fenilalanina, em sua maioria). Resumidamente a biossíntese ocorre em três passos: primeiro há um alongamento das cadeias de aminoácidos precursores; em seguida, dá-se a formação da estrutura do núcleo dos glicosinolatos; por fim, acontecem as modificações em sua cadeia lateral.

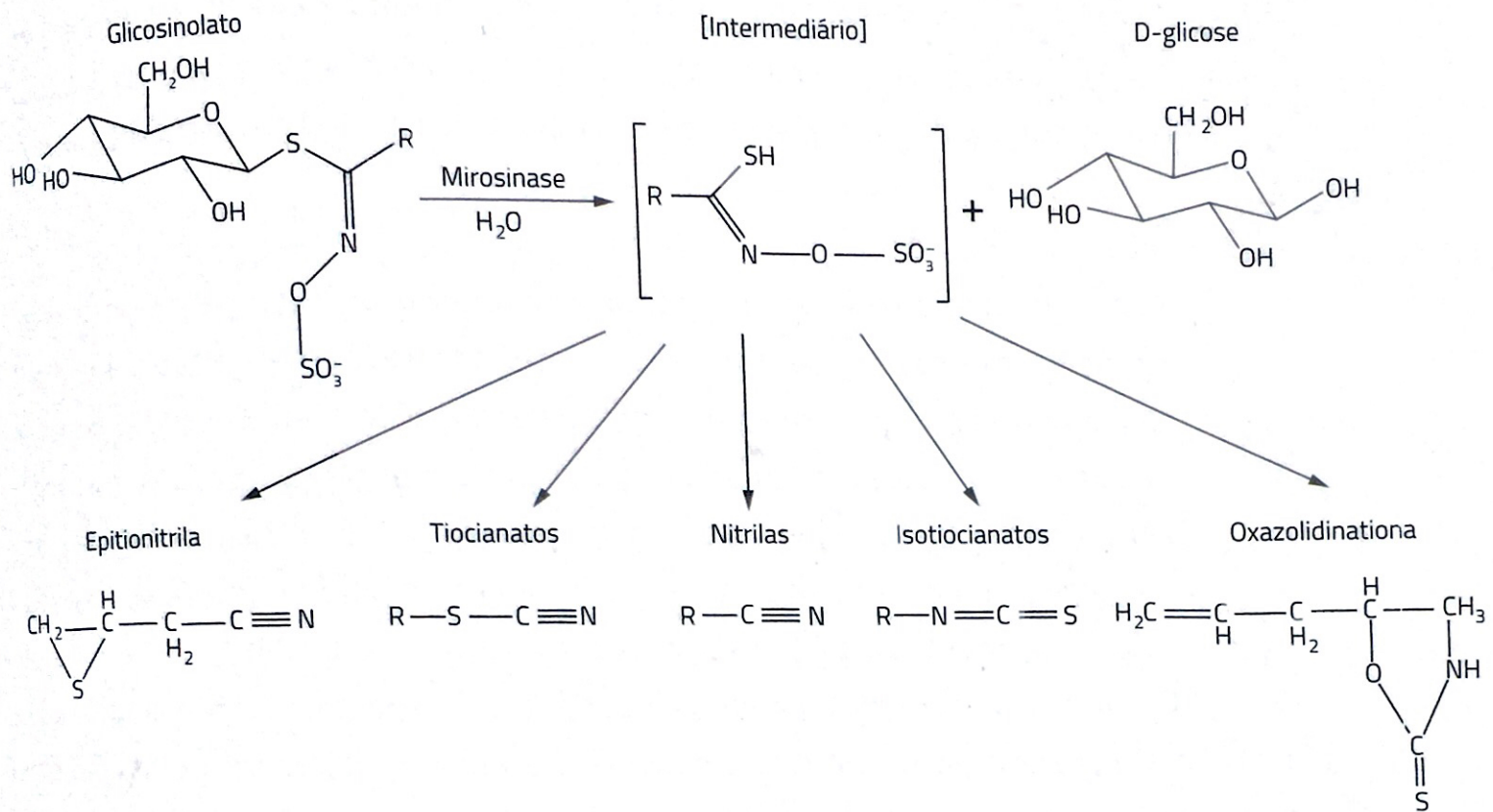
## 7.2 Produtos de hidrólise

Os glicosinolatos estão presentes em elevadas quantidades nos vegetais. No entanto, eles são compostos biologicamente inativos. Para que desempenhem um papel importante na saúde humana, precisam ser convertidos em seus respectivos isotiocianatos (Fig. 7.3).



A conversão de glicosinolatos em suas formas ativas (isotiocianatos) nos alimentos se inicia quando estes são submetidos a processos de fermento, mastigação ou corte; quando há danos nos tecidos provocados por contusões ou congelamento-descongelamento; durante o cultivo, a colheita, o manuseio ou o transporte e o processamento mecânico.

Após esses processos, a enzima mirosinase (beta-tioglicosidase), peça fundamental na conversão, é ativada, e, em presença de água, entra em contato com os glicosinolatos, provocando sua hidrólise imediata e originando os produtos derivados da hidrólise: porção aglicona, glicose e sulfato. A porção aglicona, por sua vez, é instável e se reorganiza para dar origem aos isotiocianatos, tiocianatos, nitrilas, epitionitrilas, oxazolidinas-2-tionas e/ou substâncias indólicas (Fig. 7.4).



**Fig. 7.4** Hidrólise dos glicosinolatos pela enzima mirosinase e seus diferentes produtos de hidrólise  
**Fonte:** Vig et al. (2009).

Nas plantas, os glicosinolatos estão armazenados em todas as partes. No entanto, a enzima mirosinase fica armazenada em compartimentos celulares diferentes daqueles em que estão os glicosinolatos com o intuito de evitar possíveis danos à própria planta.

Os produtos da hidrólise formados dependem de fatores como a estrutura do glicosinolato precursor e as condições em que a reação ocorre, entre as quais se destaca a de pH. Observa-se que, nas faixas de pH entre 4 e 7 e na presença de ácido ascórbico, os compostos formados são, principalmente, os tiocianatos. Em condições ácidas, os principais produtos são as nitrilas. Já com o pH entre 6 e 7, são formados os isotiocianatos estáveis. No entanto, nos glicosinolatos que contêm uma cadeia lateral beta-hidroxilada ou uma parte indólica, isso não acontece. O indol-3-carbinol é formado por uma sequência de condensações a dímeros, trímeros e tetrâmeros (Holst; Williamson, 2004).

Cerca de 200 glicosinolatos diferentes já foram identificados em diversas plantas. Destes, a maioria produz isotiocianatos. Porém, apenas um pequeno número deles pode ser consumido por seres humanos.

Além da mirosinase, microrganismos presentes na flora intestinal humana, mesmo em pequenas quantidades, também podem contribuir para o processo de conversão. Dessa forma, interferências na microbiota, como tratamentos com antibióticos, podem prejudicar a conversão. Ainda não há estudos muito desenvolvidos a respeito de enzimas degradadoras da microbiota intestinal; no entanto, segundo Bones e Rossiter (2006), três espécies de *Bifidobacterium* (*B. pseudocatenulatum*, *B. adolescentis* e *B. longum*) são as principais envolvidas na degradação de glicosinolatos no trato intestinal humano.

### 7.3 Metabolismo

O metabolismo dos isotiocianatos nos tecidos animais se dá por meio do ácido mercaptúrico. Primeiramente, ocorre a conjugação da glutathiona catalisada pela glutathione transferase (GST); em seguida, ocorre clivagem sucessiva do resíduo  $\gamma$ -glutamil por  $\gamma$ -glutamyltransferase, remoção da glicina por cisteinilglicinase e, por fim, N-acetilação por N-acetiltransferases, que origina a N-acetilcisteína (conjugados de ácidos mercaptúricos) (Dinkova-Kostova; Kostov, 2012).

Como dito anteriormente, após o consumo de vegetais fontes de glicosinolatos, estes serão primeiramente convertidos em isotiocianatos pela ação da mirosinase vegetal presente no intestino delgado ou pela ação da mirosinase bacteriana presente no cólon. Posteriormente, em cerca de 2 a 3 horas, os metabólitos oriundos dessa degradação poderão ser detectados na urina humana.

### 7.4 Efeitos de cozimento e armazenamento

A quantidade de glicosinolatos nos alimentos é variável devido à presença desses compostos ser influenciada por diferentes fatores, tais como variedade da planta, condições de crescimento, fatores climáticos, épocas de cultivo, distribuição nas partes da planta (sementes, caules, folhas e raízes) e condições de armazenamento (tipo e duração).

Entre os principais vegetais que contribuem para a inserção de glicosinolatos na dieta, destacam-se os brócolis, a couve-de-bruxelas, a couve-flor e o rabanete (Boxe 7.2). Alguns outros vegetais podem ser ingeridos na forma crua, como a rúcula, a couve, o agrião, o rabanete, o repolho e a mostarda. No entanto, de maneira geral, as brássicas são consumidas após algum procedimento de preparação, o que pode influenciar o teor de glicosinolatos e seus produtos de degradação.

## **Boxe 7.2** Compostos bioativos presentes nos subprodutos de brócolis

O cultivo de brócolis está associado a uma elevada produção de resíduos, já que seus subprodutos (folhas e caules), que representam 70% de seu peso total, são descartados (Fig. 7.5). No entanto, pesquisas têm se voltado a comprovar que esses subprodutos apresentam uma composição bioativa semelhante às partes tradicionalmente comestíveis. Sendo assim, há um maior incentivo à utilização dos subprodutos e, conseqüentemente, à redução do impacto ambiental e ao aumento de seu valor econômico.

Os glicosinolatos encontrados nas folhas de brócolis de diferentes cultivares são: glicoiberina, glicorafanina, glicoerucina, gliconapina, glicotropaeolina, glicobrassicina, gliconasturtina, glicolissina, 4-hidroxiglicobrassicina, 4-metoxiglicobrassicina, neoglicobrassicina e sinigrina (Ares et al., 2014). Os brócolis são um dos principais vegetais fonte de sulforafano, composto bioativo com grande atividade anticarcinogênica. Amplamente encontrado nas inflorescências ( $585 \mu\text{g g}^{-1}$  de matéria seca), as folhas e os caules de brócolis também demonstraram ser fontes importantes desse composto, apresentando, respectivamente, teores de 420 e  $229 \mu\text{g g}^{-1}$  de matéria seca (Campas-Baypoli et al., 2010).



**Fig. 7.5** Folhas e inflorescência de brócolis

A influência desses métodos deve-se, principalmente, ao fato de que esses compostos são sensíveis a altas temperaturas, característica muito comum na maioria dos compostos bioativos. Diante disso, o modo de preparo é um fator determinante para o melhor aproveitamento e a redução das perdas desses compostos.

Os glicosinolatos também são compostos altamente polares, ou seja, podem ser solubilizados em água, o que acarreta sua lixiviação quando os vegetais são submetidos ao cozimento. No entanto, a quantidade de compostos que sofre lixiviação é influenciada pela quantidade de água utilizada, pelo tempo de cozimento e pelo tipo de processo empregado. Dessa forma, a preparação de outros alimentos na água do cozimento das brássicas é uma alternativa importante no que diz respeito à redução da perda de glicosinolatos.

Os métodos que utilizam pequenas quantidades de água, como o de cozimento a vapor, apresentam-se como uma excelente alternativa para reduzir a perda de tais compostos. Porém, o tempo de cozimento não deve ultrapassar quatro ou cinco minutos; a partir desse intervalo, a mirosinase poderá ser degradada, impedindo que os compostos inativos presentes no vegetal sejam transformados nos compostos bioativos responsáveis pelos benefícios à saúde.

A prática de cozimento por ebulição, apesar de ser a mais difundida, é apontada como uma das técnicas em que mais se perdem glicosinolatos (Tab. 7.1). Isso ocorre porque, durante longos períodos de cozimento (que duram mais que três minutos), há uma inativação significativa da enzima mirosinase, o que provoca a degradação dos derivados de glicosinolatos. Outro fato importante é que a atividade da mirosinase é aumentada em temperaturas de até 60 °C, mas, em temperaturas mais elevadas, sofre desnaturação. Além disso, como dito anteriormente, os glicosinolatos e seus produtos de degradação são solúveis em água; sendo assim, durante esse processo, cerca de 80% dos glicosinolatos podem ser perdidos por lixiviação na água.

Com relação ao uso do micro-ondas, Rungapamestry et al. (2007) comprovaram que seres humanos que consumiram brócolis cozido por dois minutos apresentaram uma absorção de sulforafano (medida por meio do ácido mercaptúrico na urina) três vezes maior do que aqueles que o ingeriram após um cozimento de cinco minutos. Sendo assim, é possível dizer que o tempo de cozimento no micro-ondas afeta diretamente a produção de sulforafano.

O armazenamento também pode ser um fator influente na perda de glicosinolatos. Quando os brócolis, a couve-de-bruxelas, a couve-flor e o



repolho verde foram armazenados em temperatura ambiente (mínima de 12 °C e máxima de 22 °C) ou no compartimento próprio para armazenamento de vegetais no refrigerador doméstico durante sete dias, não houve perdas significativas desses compostos, demonstrando que ambas as formas de armazenamento são adequadas (Song; Thornalley, 2007).

**Tab. 7.1 INFLUÊNCIA DO COZIMENTO POR EBULIÇÃO NO TEOR DE GLICOSINOLATOS EM DIFERENTES VEGETAIS**

Vegetal	Tempo de cozimento	Porcentagem de perda de glicosinolatos	Referência
Brócolis, couve-de-bruxelas, repolho e couve-flor	20 minutos	50-76%	Tiwari et al. (2015)
Couve-de-bruxelas, couves-flores branca e verde, brócolis e couve-galega	10-15 minutos	35,3-72,4%	Cieślik et al. (2007)
Brócolis, couve-de-bruxelas, couve-flor e repolho verde	30 minutos	58-77%	Song e Thornalley (2007)
Couves-flores verde e roxa	15 minutos	68-69%	Kapusta-Duch et al. (2016)

O congelamento de vegetais é amplamente utilizado e altamente eficiente no armazenamento por longos períodos de tempo. Esse método também é comumente usado em residências, uma vez que é prático ao consumidor. No entanto, antes de realizar o congelamento, métodos preliminares, como branqueamento e cozimento, devem ser utilizados para evitar a degradação dos glicosinolatos.

Nas folhas de couve, o método de congelamento acarretou uma redução de 9% nos glicosinolatos quando comparado às folhas após o pré-tratamento (branqueamento e cozimento). No entanto, o pré-tratamento da couve congelada também influenciou os níveis desses compostos, sendo que o branqueamento acarretou uma perda menor quando comparada à do cozimento após o armazenamento de um ano (Korus et al., 2014). Sendo assim, esse é um método que pode ser facilmente incorporado à rotina; sua vantagem é reduzir as perdas dos compostos quando os vegetais são submetidos ao congelamento.

## 7.5 Efeitos benéficos à saúde: proteção contra a carcinogênese

A contribuição das brássicas à saúde humana vem de longa data. Um número significativo de estudos farmacológicos e epidemiológicos comprova que, quando inseridos na dieta humana, esses vegetais

auxiliam na proteção contra diferentes doenças crônicas, como, por exemplo, demência, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, degeneração macular relacionada à idade, obesidade, disfunção imune e, principalmente, diferentes tipos de câncer.

Os primeiros indícios de que os produtos da hidrólise dos glicosinolatos poderiam proporcionar benefícios à saúde humana datam de 1960 e 1970. A partir de então, diversos pesquisadores se mobilizaram para investigar a fundo tais benefícios.

A atividade biológica mais conhecida e estudada dos isotiocianatos é a sua capacidade de inibir o desenvolvimento do câncer; funcionam como agentes potencialmente quimiopreventivos contra os cânceres de pulmão, colorretal, mama, próstata e pâncreas.

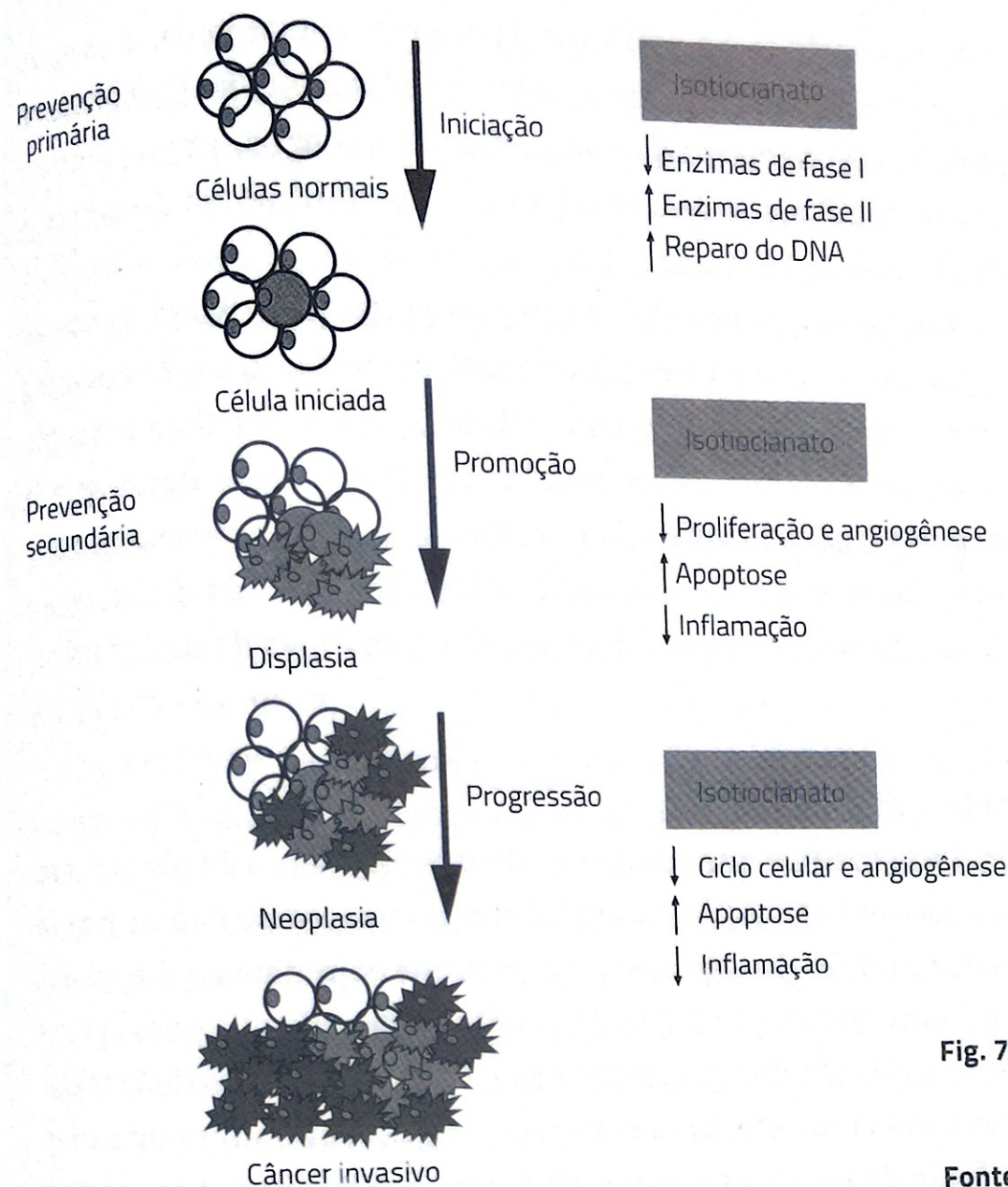
Os mecanismos de ação dos isotiocianatos são diversos e podem atuar nas diferentes fases de desenvolvimento do câncer. Entre os principais mecanismos, pode-se destacar alterações no metabolismo de substâncias que podem provocar o desenvolvimento do tumor devido a mudanças nas atividades das enzimas que metabolizam as drogas; e atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e imunomoduladoras, ou seja, aumentam a resposta imunológica, incrementando o mecanismo de defesa do organismo. Além disso, esses compostos também podem atuar na inibição da angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos) e da metástase (formação de novos tumores), na indução da parada do ciclo celular e na apoptose (morte celular programada) (Fig. 7.6).

Devido à ampla capacidade de provocar efeitos que estão envolvidos na patogênese de doenças crônicas, os isotiocianatos são promissores agentes de proteção. Além disso, eles podem fornecer uma estratégia segura e de baixo custo para auxiliar na redução do risco do desenvolvimento de diversas doenças crônicas.

A seguir são detalhados os principais mecanismos de ação dos isotiocianatos no câncer.

### **7.5.1 Mecanismo de indução das enzimas de fase I e II**

Talalay et al. (1978) foram os pioneiros em fornecer explicações plausíveis sobre o mecanismo de ação dos isotiocianatos. Segundo esses pesquisadores, os isotiocianatos são capazes de reduzir a ativação de substâncias com potencial de provocar a formação de tumores por meio da inibição da fase I e da indução da transcrição de enzimas citoprotetoras (fase II), mecanismo este mais explorado e comprovado atualmente.



**Fig. 7.6** Mecanismos de ação dos isotiocianatos na prevenção do câncer  
**Fonte:** Hanschen et al. (2014).

As enzimas celulares – e mais particularmente as enzimas do citocromo P450 – são responsáveis por transformações em diversos produtos químicos carcinogênicos, os quais, a partir dessas transformações, podem se tornar prejudiciais ao DNA ou a outras moléculas celulares. Diversos estudos têm demonstrado a ação dos isotiocianatos sobre tais enzimas, em que provoca inibição direta, por meio de competição, ou inibição irreversível.

Entre os isotiocianatos, o sulforafano é o que mais se destaca devido a sua capacidade de induzir potentes enzimas que desintoxicam carcinogênicos nas células humanas, como, por exemplo, a quinona redutase-1 (QR-1), a glutatona transferase (GST), a UDP-glucuronosiltransferase (UGT), a  $\gamma$ -glutamil-cisteína-sintetase ( $\gamma$ -GCS), a tioredoxina redutase (TR) e a heme oxigenase-1 (HO-1).

Com relação à atividade de cada uma dessas enzimas, observa-se que as enzimas de fase I (enzimas do citocromo P450) são responsáveis por aumentar, na maioria das vezes, a reatividade dos compostos solúveis em gordura e, como consequência, formar moléculas reativas que podem apre-

sentar maior toxicidade do que a molécula de origem. Enquanto isso, as enzimas de fase II (glutathione S-transferase, aldeído redutase, S-metil transferase, N-acetil transferase) aumentam a solubilidade em água, promovendo a excreção desses metabólitos, o que resulta em uma diminuição do estresse oxidativo e evita danos ao DNA das células.

Dessa forma, para que as células estejam protegidas contra danos ao DNA causados por carcinógenos e espécies reativas de oxigênio, as enzimas da fase I devem ser inibidas e as enzimas de fase II, induzidas. Essa proteção pode ser obtida com o consumo de vegetais fontes de isotiocianatos, o que já foi comprovado por estudos *in vitro* e *in vivo*. Esses compostos exercem uma modulação na atividade dos sistemas enzimáticos por meio da desativação das enzimas do citocromo P450 e da bioativação de enzimas de desintoxicação da fase II.

### 7.5.2 Atividade antioxidante

A sequência de eventos que conduz ao desenvolvimento do câncer tem seu início na sensibilização das células a danos em suas estruturas devido à diminuição da expressão de enzimas com potencial antioxidante e ao aumento da produção das espécies de radicais livres.

O poder antioxidante dos glicosinolatos e de seus produtos de hidrólise pode ser considerado indireto, uma vez que, como dito anteriormente, eles agem por modulação de enzimas que metabolizam xenobióticos (compostos químicos estranhos ao organismo), não neutralizando de forma direta os radicais livres, que é o mecanismo de ação dos carotenoides e das vitaminas C e E, por exemplo.

O mecanismo antioxidante dos glicosinolatos funciona com base na capacidade que esses compostos têm de induzir proteínas citoprotetoras, incluindo enzimas antioxidantes, como a quinona oxidoreductase, a glutathione S-transferase, a gamma-glutamyl cisteína e a glutathione reductase. Tal mecanismo transforma os isotiocianatos, em especial o sulforafano, em potentes agentes antioxidantes capazes de minimizar o estresse oxidativo e os danos a tecidos e células, ações já comprovadas por meio de testes *in vivo* e *in vitro*.

### 7.5.3 Inibição de tumores e apoptose

Outro mecanismo de ação protetora dos isotiocianatos contra o câncer deve-se a sua capacidade de inibir a proliferação celular. Resultados promissores foram alcançados com os alil isotiocianatos, o benzil isotiocianato e o fenetil isotiocianato; foi demonstrado que, quando

incubados com células cancerígenas, exerciam inibição quase que completa do crescimento delas (Zhang; Tang; González, 2003).

Embora por razões ainda não totalmente esclarecidas, diversos estudos comprovaram que os isotiocianatos são mais tóxicos para as células transformadas e malignas do que para as células normais.

Em 1998 surgiram as primeiras evidências de que os isotiocianatos podem induzir a apoptose. A partir de então, diversos estudos foram desenvolvidos com o intuito de explicar e comprovar tal mecanismo. Relatou-se também que, além da apoptose, os isotiocianatos são capazes de induzir a parada do ciclo celular. O primeiro estudo comprovando esse mecanismo foi realizado em 1993, quando células foram tratadas com 2,5-10  $\mu\text{M}$  de alil isotiocianatos, benzil isotiocianato e fenetil isotiocianato (Hasegawa; Nishino; Iwashima, 1993).

Entre os isotiocianatos, destaca-se o fenetil isotiocianato, que foi capaz de induzir a apoptose em células de câncer de cólon. Sua ação anticarcinogênica depende da dose utilizada, e o resultado favorável deve-se a sua atuação via cascata de caspases, essenciais na apoptose celular, na inibição do citocromo P450 e na indução das enzimas de desintoxicação de fase II. Além disso, o fenetil isotiocianato também possui efeito inibidor sobre as capacidades de adesão, migração e invasão, promovendo assim um forte efeito anti-invasivo e antimigratório.

#### 7.5.4 Atividade anti-inflamatória

Estudos científicos têm demonstrado que há uma relação direta entre câncer e inflamação. Segundo estudos epidemiológicos, 25% dos casos de câncer podem estar relacionados a um processo inflamatório.

As primeiras evidências dessa relação começaram a surgir no século XIX, quando o pesquisador Rudolf Virchow observou que nos tecidos neoplásicos havia uma presença significativa de leucócitos. A partir de então, diversas pesquisas voltaram-se para a inflamação, sendo que apenas na década passada foi possível obter evidências sobre a influência das respostas inflamatórias nas diferentes fases do desenvolvimento tumoral (iniciação, promoção, invasão e metástase).

A capacidade da inflamação de aumentar a progressão do câncer deve-se ao fornecimento de moléculas bioativas ao microambiente tumoral. Os principais fatores de crescimento que auxiliam na sinalização proliferativa são as enzimas modificadoras da matriz extracelular, que facilitam a angiogênese, a invasão e a metástase; fatores pró-angiogênicos; e fatores de sobrevivência que limitam a morte celular. O processo inflamatório pode ainda

acarretar a liberação de espécies reativas de oxigênio, causando mutação nas células próximas e acelerando a evolução da doença.

Os compostos bioativos das brássicas, além de terem a capacidade de modular o desenvolvimento tumoral pelo aumento da expressão das enzimas de fase II, também têm se mostrado importantes moduladores da resposta inflamatória. Seus efeitos anti-inflamatórios devem-se, principalmente, a sua capacidade de suprimir as vias de sinalização do fator nuclear kappa B (NF-kB), que é o responsável pela transcrição de mais de 500 genes que controlam a inflamação, a imunorregulação, a proliferação, a adesão, o crescimento celular e a formação do tumor.

## **7.6 Câncer de pulmão**

O câncer de pulmão ainda é uma das principais causas de morte no mundo, mesmo havendo inúmeras campanhas de conscientização da população sobre os malefícios do tabaco. Estudos demonstram que um consumo maior de brássicas (mais de três porções semanais) está associado a reduções significativas no risco de desenvolver câncer de pulmão. Outro fato interessante é que em mulheres que nunca fumaram a incidência desse tipo de câncer foi menor em decorrência da inserção de brássicas em suas dietas (Herr; Büchler, 2010; Wu et al., 2013).

Entre os isotiocianatos, o de maior destaque na prevenção e/ou redução de risco de desenvolver câncer de pulmão é o fenetil isotiocianato. Em modelos animais, esse composto bioativo tem demonstrado resultados importantes na redução de tumores induzidos por 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona e benzopireno, principais agentes cancerígenos existentes na fumaça do cigarro. Além disso, ele foi capaz de reduzir os danos ao DNA e as alterações moleculares provocadas pelo cigarro, levando a uma redução significativa da incidência do câncer de pulmão.

## **7.7 Câncer de cólon**

Atualmente, os tratamentos para o câncer de cólon já estão bem estabelecidos e envolvem cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou uma combinação de radioterapia com quimioterapia. Entretanto, além de as taxas de mortalidade ainda serem muito elevadas, essas intervenções acarretam inúmeros efeitos colaterais que inviabilizam o bem-estar do paciente. Tais efeitos enfatizam a alternativa de uma alimentação rica em vegetais fontes de glicosinolatos, uma vez que diversas pesquisas já demonstraram que eles também são eficientes no combate ao câncer colorretal.

Entre os isotiocianatos que mostraram resultados satisfatórios na prevenção do câncer em questão, pode-se destacar a brassinina, composto capaz de inibir o crescimento celular cancerígeno por meio da paralisação do ciclo celular.

## 7.8 Câncer de próstata

O câncer de próstata é uma doença que apresenta diferentes mecanismos e vias de sinalização que influenciam sua evolução, o que aumenta a possibilidade de desenvolvimento de resistência ao tratamento convencional. Os isotiocianatos apresentam-se como uma importante estratégia para a redução do desenvolvimento do câncer de próstata, uma vez que podem atuar na paralisação do ciclo celular, na apoptose e na redução do risco de metástase e angiogênese por diferentes vias de sinalização.

Desde 1990, estudos a respeito da relação entre o consumo de brássicas e o câncer de próstata vêm demonstrando que o consumo desses vegetais foi significativamente menor em homens que apresentavam o diagnóstico positivo para o câncer de próstata em relação aos homens com um resultado negativo para a doença.

Até alguns anos atrás, as evidências de que o consumo elevado de brássicas poderia reduzir o risco de câncer de próstata eram modestas. Entretanto, atualmente, diversos trabalhos deixam cada vez mais explícito que o consumo de três a cinco porções por semana de brócolis e couve-flor retardam o processo de evolução desse tipo de tumor (Agnoli et al., 2005).

Entre os principais isotiocianatos estudados, destacam-se o sulforafano, o fenetil isotiocianato, o benzil isotiocianato e o alil isotiocianato. No entanto, recentemente, a erucina, composto encontrado principalmente na rúcula, tem despertado intenso interesse. Ela tem sido considerada um promissor fitoquímico na prevenção do câncer prostático, uma vez que promove de forma dose-dependente o aumento significativo da expressão das proteínas que são responsáveis pela regulação do crescimento celular, além de inibir a proliferação das células cancerígenas.

## 7.9 Câncer de mama

Grandes avanços em direção a terapias específicas para o controle do câncer de mama têm sido alcançados. No entanto, a doença continua a representar um importante problema de saúde pública para as mulheres de todo o mundo.

Uma relação inversa entre consumo de brássicas e câncer de mama tem sido evidenciada em estudos epidemiológicos. O benzil isotiocianato, apesar

de possuir uma estrutura relativamente simples, tem mostrado uma expressiva atividade contra o câncer de mama por meio do desencadeamento de um conjunto complexo de eventos de sinalização, que resultam na morte celular por apoptose. Testes *in vivo* comprovaram também que esse composto é um eficaz fitoquímico na prevenção desse tipo de câncer, pois retarda de maneira significativa o crescimento de células tumorais implantadas em ratos.

O sulforafano também se destaca no cenário da prevenção do câncer de mama, já que inibe a invasão das células cancerígenas ao inibir a expressão de enzimas ligadas à metástase. Por essa razão, o sulforafano é um aliado promissor na prevenção da invasão do tumor de mama e de metástase *in vivo*.

Outro isotiocianato que tem despertado interesse na prevenção do câncer de mama é o fenetil isotiocianato. A suplementação com esse composto acarretou a diminuição da sobrevivência do tumor e a redução de sua incidência em modelos animais.

## 7.10 Câncer pancreático

O câncer pancreático tem como característica particular sua extensiva invasão no local do tumor e a disseminação precoce, o que torna ainda mais difíceis o diagnóstico e o tratamento contra a doença, que ocupa o quarto lugar em causas de morte relacionadas ao câncer nos países ocidentais.

Estudos comprovam que há uma relação inversa entre o consumo de brássicas e o risco de desenvolver câncer no pâncreas. Entre os isotiocianatos, o sulforafano tem demonstrado resultados significativos. Com base em estudos *in vitro* e *in vivo*, pode-se afirmar que esse composto bioativo é capaz de reduzir em até 45% o crescimento do tumor (Li et al., 2013).

## 7.11 Considerações finais

Os glicosinolatos são compostos presentes majoritariamente nas brássicas, sendo que os sabores e odores característicos desses vegetais são oriundos de seus produtos de hidrólise.

Para que se tornem biologicamente ativos, eles têm de ser convertidos em isotiocianatos. Essa conversão se inicia quando os vegetais fontes de glicosinolatos passam por processos de fermento e mastigação. Além disso, para que ocorra a completa conversão, a intermediação de uma enzima denominada mirosinase é essencial.

A preservação dos glicosinolatos nas brássicas depende enormemente do modo como elas são preparadas para consumo. Diversos estudos já



comprovaram que os métodos de cozimento que utilizam pouca quantidade de água são os mais indicados; o que mais se destaca é o cozimento a vapor. Já o cozimento com fervura ou em micro-ondas é inadequado, uma vez que ocasiona a inativação da mirosinase.

O interesse nesses compostos tem crescido cada vez mais devido ao seu extraordinário potencial na prevenção de vários tipos de câncer, como, por exemplo, de pulmão, colorretal, mama, próstata e pâncreas.

Os mecanismos de ação dos glicosinolatos responsáveis por tal atividade são diversos. No entanto, pode-se destacar a capacidade que esses compostos possuem de diminuir a ativação de enzimas pró-carcinogênicas e aumentar a transcrição de enzimas citoprotetoras.

Diante de todas as comprovações científicas expostas durante este capítulo, os glicosinolatos são compostos que se apresentam como promissores na prevenção do câncer. No entanto, é sempre válido lembrar que mais estudos são necessários para comprovação e certificação dos mecanismos de ação pelos quais esses compostos bioativos agem.