

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA



**Alimentos
Funcionais
e Câncer**

Me. Karina C. Massironi
11. Abr 2023

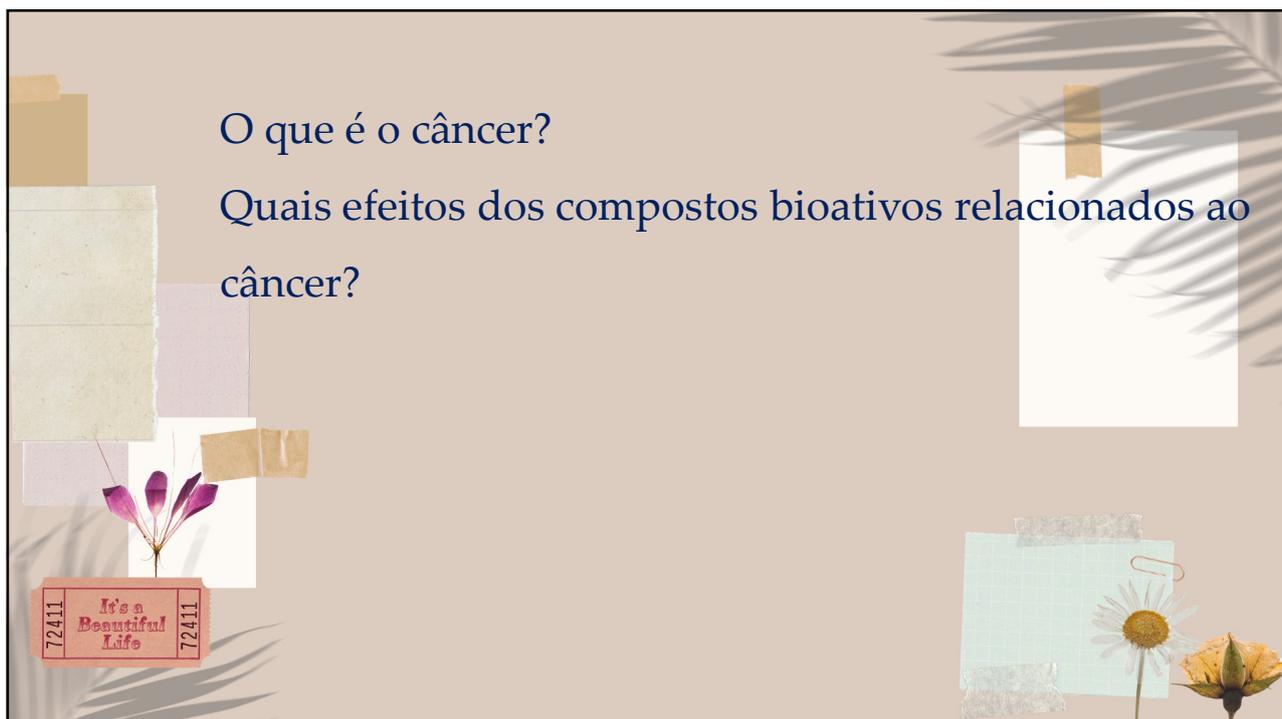


O que são alimentos funcionais?

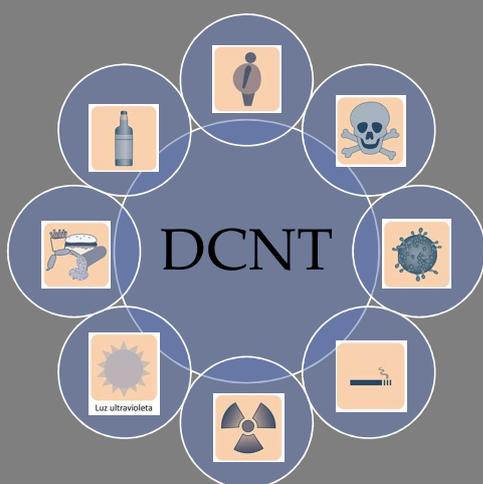
“Alimento natural ou processado consumido como parte da dieta, que contêm níveis significantes de componentes ativos biologicamente que, além da nutrição básica, trazem benefícios à saúde, à capacidade física e ao estado mental”. Diretamente relacionado a redução de morbidades crônicas.

O que é o câncer?

Quais efeitos dos compostos bioativos relacionados ao câncer?



Doenças Crônicas Não Transmissíveis



- 71% de todos os óbitos no mundo;
- 41 milhões a cada ano;
- 77% em países de baixa e média renda;
- Brasil: Em 2019, 54,7% (730 mil) dos óbitos, 11,5% por agravos, 41,8% prematuramente

Múltiplos fatores causais;
Longa duração;
Perda de qualidade de vida.

Câncer como causa de morte

Câncer (+100 dças) - Crescimento celular desordenado, que variam em malignidade.

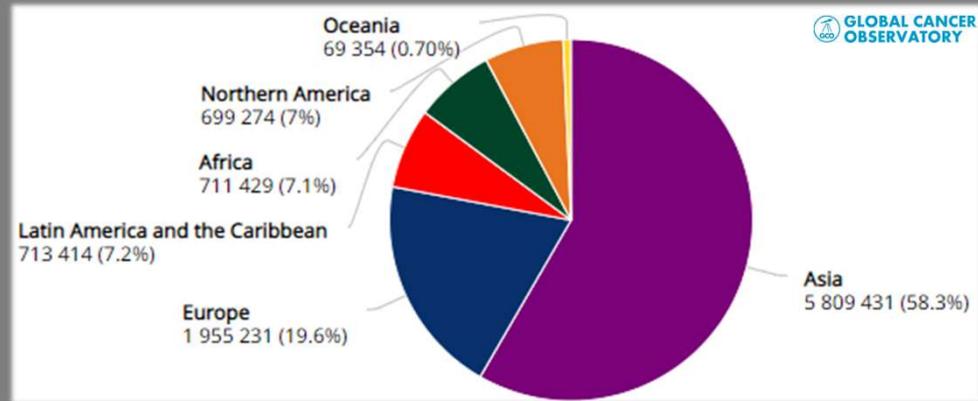
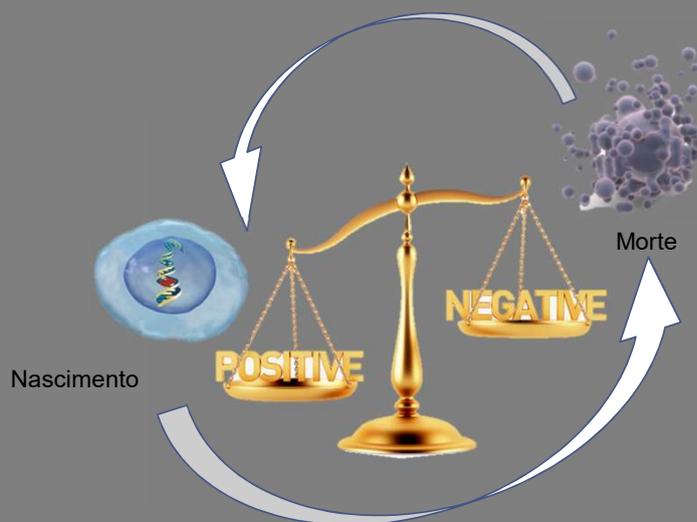


Fig. 1. Número estimado de mortes, todos os cânceres, ambos os sexos, todas as idades, 2020.

GLOBOCAN, 2020. WHO - IARC, 2022.

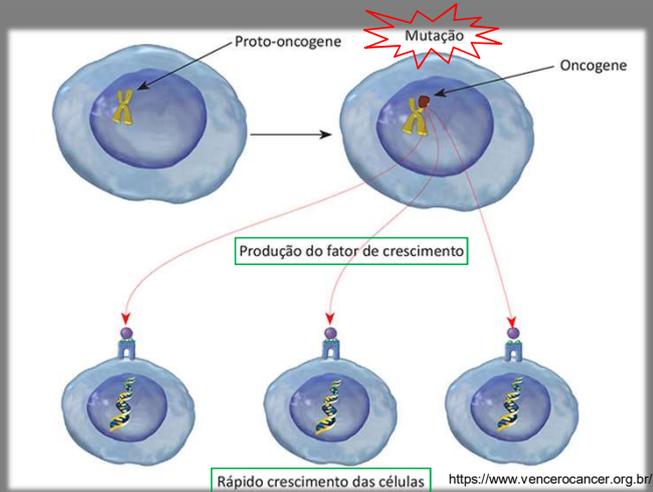
Via tumoral



Call et al. Oncol., 2008; Gregory e Pound. J. of Pathol., 2010.

Carcinogênese

Proto-oncogenes
↓
Proliferação celular



Schieber e Chandel. Curr. Biol., 2014.

Carcinogênese

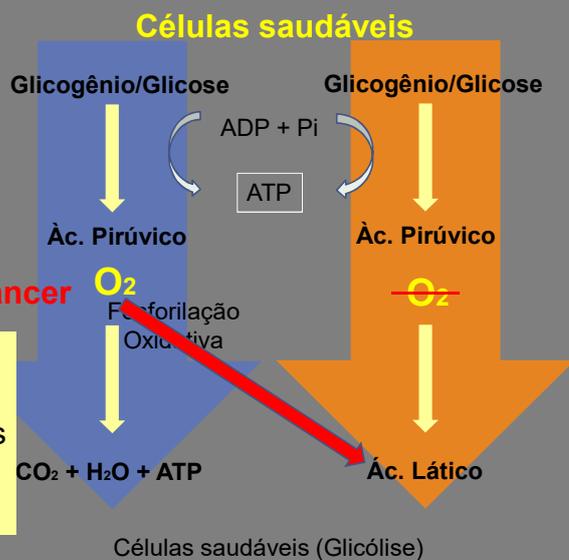
“Efeito Warburg”

(Fisiologista Otto Warburg, início do Séc. XX)

Alteração no metabolismo da glutamina
Glutaminólise = Energia

Alteração de Expressões Gênicas // ↑ ERO

Alterações Metabólicas; Enzimáticas e Proteicas
(Glicólise; Fosforilação Oxidativa e Regulação Transcricional)



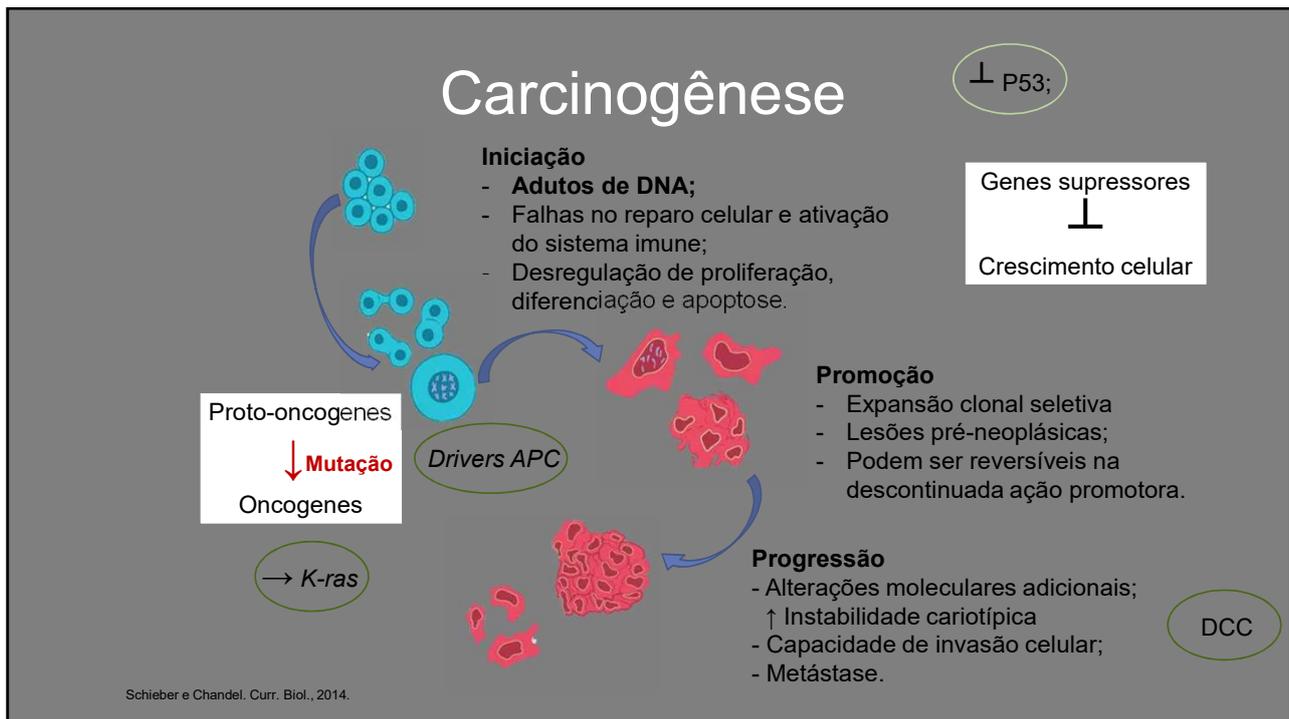
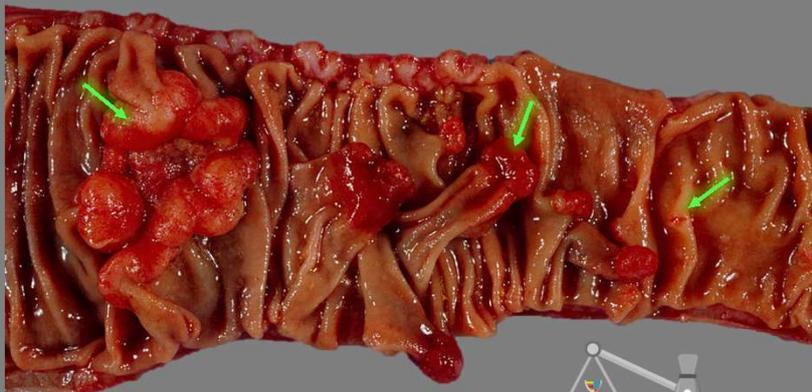


Tabela 1. Genes envolvidos na carcinogênese.

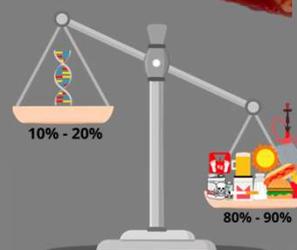
Categoria	Nome	Função do gene
Supressores tumorais	<i>APC (Adenomatous Polyposis Coli)</i>	Envolvido na regulação do ciclo celular e a apoptose; controla os níveis citoplasmáticos de β -cateninas e replicação celular.
	<i>DCC (Deleted in Colorectal Carcinoma)</i>	Molécula de adesão celular; perda de função é estímulo para comportamento metastático.
	<i>P53 (ou TP53 ou proteína de tumor)</i>	Regula o ciclo celular e a apoptose após dano ao DNA.
	<i>MCC</i>	Regulação negativa do ciclo celular
Oncogenes	<i>K-ras (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)</i>	via de sinalização de fatores de crescimento; mutação leva à ativação constante e estimulação irrefreada à replicação do DNA
	<i>src</i>	Enzima tirosina quinase; tem ativação elevada em adenomas e carcinomas
	<i>c-myc</i>	Ativador de transcrição; expressão aumentada em neoplasias do cólon
Genes Mismatch Repair	<i>hMSH2</i> <i>hMLH1</i>	Fazem parte do sistema de reparo de DNA; perda leva ao fenótipo de instabilidade de microssatélites e à hipermutação do DNA
	<i>hMSH2</i>	
	<i>hPMS1</i>	
	<i>hPMS2</i>	
Outros Genes	<i>CD44v</i>	Glicoproteína de superfície celular; molécula de adesão celular relacionada com metástase
	<i>COX-2</i>	Inibe diferenciação celular no epitélio intestinal e reduz apoptose

Cotti et al. Rev. Med., 2000.

Câncer



<https://www.sciencephoto.com/media/253666/view/cancerous-polyps-of-the-colon>



Prevenção x Terapia

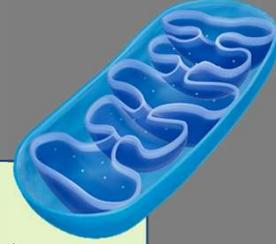
Agentes preventivos

- Não exposição do organismo a agentes cancerígenos;
- Diagnóstico precoce;
- Manutenção do estado de Balanço REDOX pela ação de agentes antioxidantes - Sistemas antioxidantes adaptativos (Efetiva regulação da produção e remoção de ERO ou potencialização da capacidade antioxidante);
- Balanço negativo de células danificadas, através da metilação do DNA e / ou a manutenção e reparo do DNA (Diferenciação, Proliferação e Morte ou redução da proliferação celular);
- Preservação da integridade de matrizes intracelulares.



Ye et al., 2022.

Prevenção x Terapia



Agentes terapêuticos e auxiliares terapêuticos

- Químico e radioterapêuticos → manipulação direta e indireta da apoptose, por regulação pró apoptótica por reconhecimento das alterações da célula.
- Ação antioxidante, antitóxica de compostos naturais.
- Modulação mitocondrial
- As drogas quimioterápicas tradicionais são altamente tóxicas e associadas a efeitos colaterais substanciais.
- No câncer - a morte seletiva de células neoplásicas em detrimento de células normais é um componente significativo da dinâmica do tumor.

Modulação epigenética

Compostos dietéticos podem afetar a expressão gênica (Supic et al., 2013)

Principais mecanismos:

- Metilação do DNA
- Modificações de histonas
- Silenciamento de RNA

Modificações epigenéticas são alterações hereditárias e potencialmente reversíveis na expressão gênica que não requerem alterações na sequência do DNA.

Alterações epigenéticas:

1. Potencialmente reversíveis;
2. Mediar sinais ambientais e fornecer uma ligação entre genes de suscetibilidade e fatores ambientais na etiologia do câncer;
3. Recomendações dietéticas ou fornecer aplicações terapêuticas de compostos naturais;
4. Efeitos quimiopreventivos requerem mais estudos;
5. Informações limitadas a especificidade tecidual e a aspectos temporais dos tratamentos.

Compostos Bioativos

Os **fitoquímicos dietéticos** são importantes na prevenção e tratamento de tumores devido à sua baixa toxicidade e efeitos colaterais.

Terpenóides e Carotenóides: Ação antioxidantes e anticancerígena

(Útero, Próstata, mama, cólon, reto e pulmão);

Ácidos graxos, Prebióticos, Probióticos: Anticancerígenos

Flavonóides: Ação antioxidantes e anticancerígena

Isoflavonas: Redução de enzimas carcinogênicas

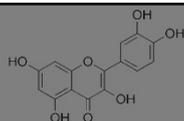
Antocianinas: Antimutagênico

...

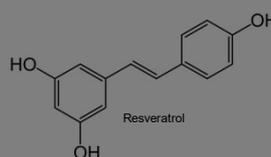
Prevenção

Fitoquímicos

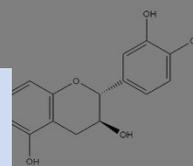
- Ação antioxidante de eliminação dos radicais livres;
- Regulação da expressão gênica em células em proliferação;
- Diferenciação celular.
- Ativação de genes supressores de tumor;
- Indução de apoptose;
- Modulação da atividade enzimática na desintoxificação;
- Oxidação e redução;
- Estimulação do sistema imune;
- Regulação do metabolismo de hormônios e efeitos antibacterianos e antivirais.



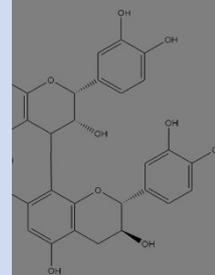
Quercetina



Resveratrol



Catequina



PB1

Terapia convencional

Drogas antineoplásicas

Antraciclinas (doxorubicina, daunorrubicina, epirrubicina e idarrubicina)



Toxicidade crônica e aguda

Antioxidantes naturais

Vitamina E, A e C, carotenóides, Coenzima Q, Oleuropeína de azeite, flavonoides e selênio



Preventiva contra a toxicidade induzida



↓ ROS
 Peroxidação lipídica
 Aberrações cromossômicas
 Ulcerações cutâneas
 Marcadores séricos de toxicidade
 Previne alterações no ECG
 ↑ Regeneração da pele

Granados-Principal et al, 2010

Terapia

Atividade anticancerígena ativa de biocompostos :

Genes funcionais de fatores de crescimento e seus receptores;
 Proteínas anti-apoptóticas e de desenvolvimento de auto-renovação;
 Supressores de tumores e fatores de transcrição.

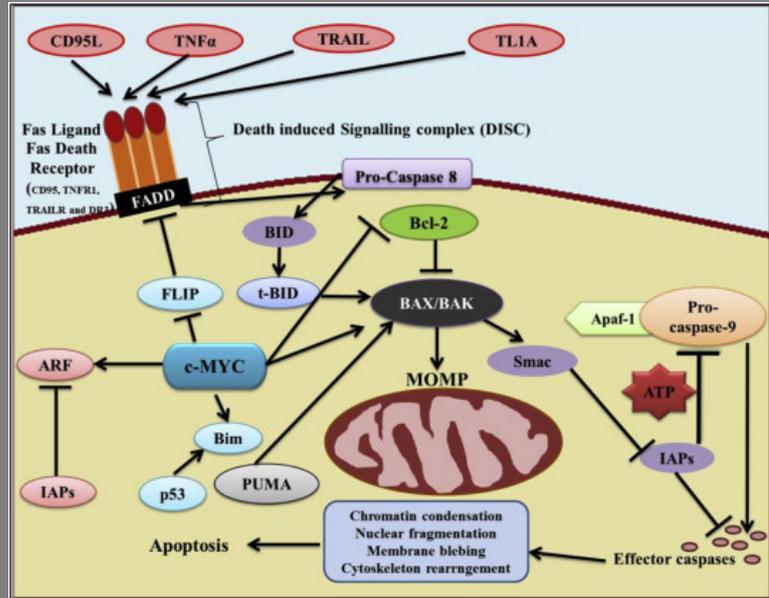
- Capazes de modular o microambiente do câncer;
- Eficaz sobre várias vias de sinalização, principalmente vias de morte celular;
- E vias de desenvolvimento embrionário.

Dutta, et al., 2019.

Via Extrínseca

Alvos moleculares na **apoptose** para a terapia do câncer:

Os ligantes e receptores de morte **Fas** unem-se, formando um complexo de sinalização induzida pela morte

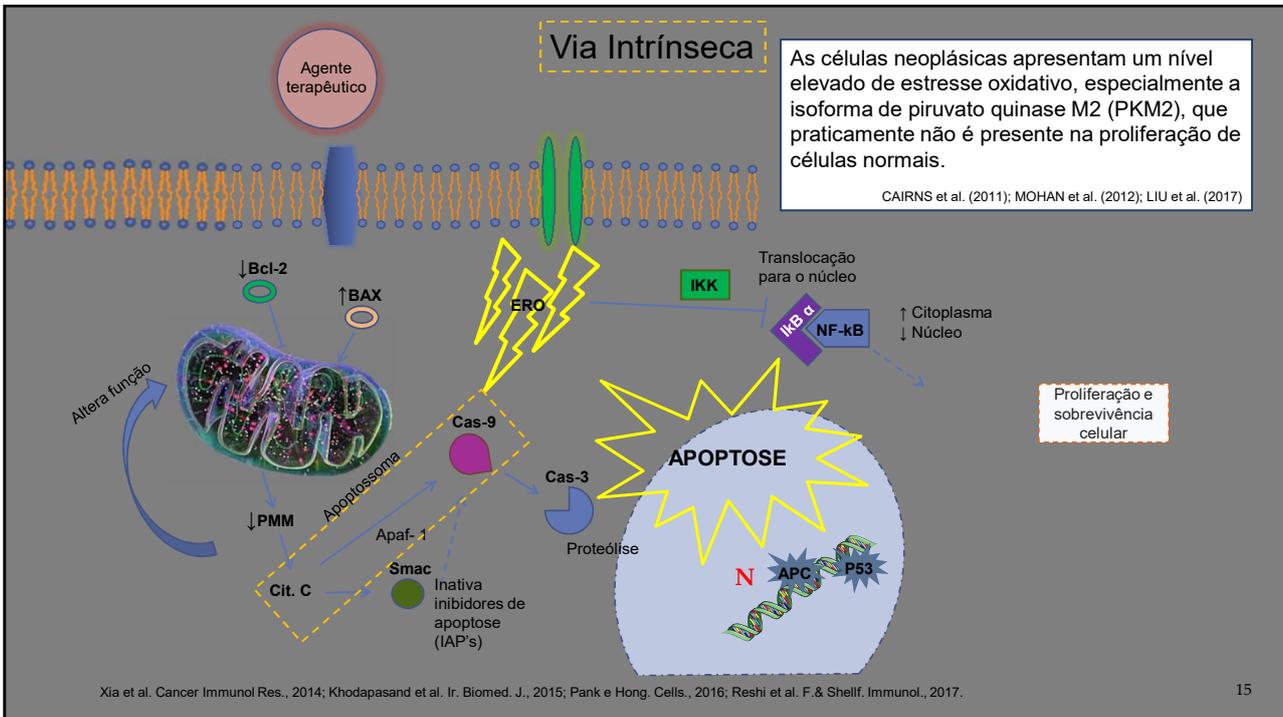


Dutta, et al., 2019.

Via Intrínseca

As células neoplásicas apresentam um nível elevado de estresse oxidativo, especialmente a isoforma de piruvato quinase M2 (PKM2), que praticamente não é presente na proliferação de células normais.

CAIRNS et al. (2011); MOHAN et al. (2012); LIU et al. (2017)



Xia et al. Cancer Immunol Res., 2014; Khodapasand et al. Ir. Biomed. J., 2015; Pank e Hong. Cells., 2016; Reshi et al. F. & Shellf. Immunol., 2017.

15

Autofagia de “células-tronco cancerígenas de auto-renovação de tumores” (CSC)

Objetiva inibir o crescimento e a auto-renovação do tumor

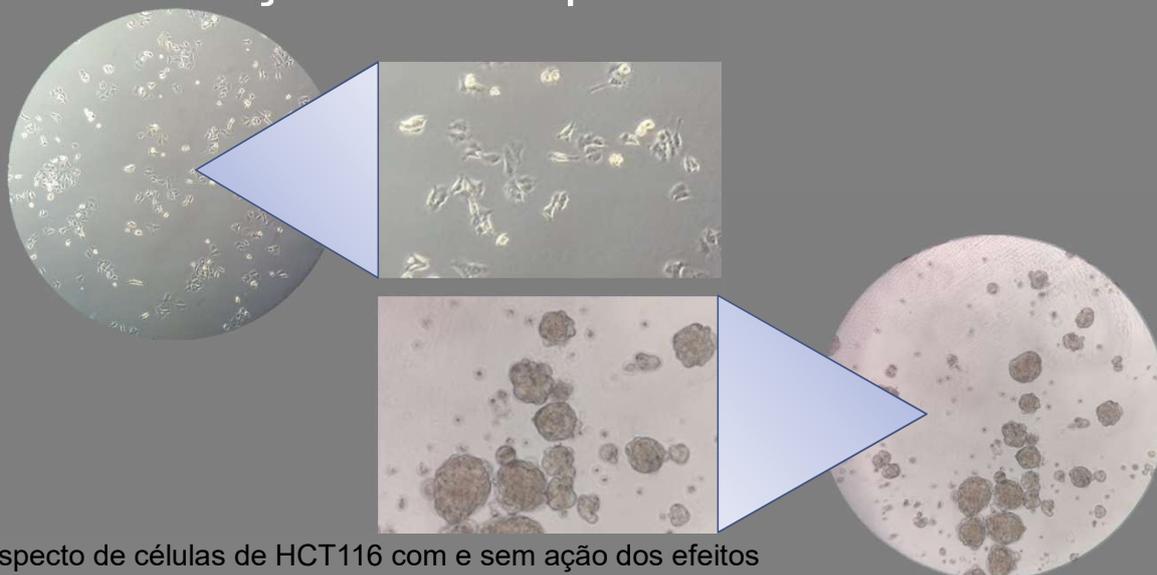
Dutta, et al., 2019.

Quercetina (frutas, vegetais e grão)
 Câncer renal - proteção contra a nefrotoxicidade induzida por DOX e reduz as expressões de TNF- α , IL-1 β e iNOS (Heeba e Mahmoud, 2016)

Resveratrol (uvas, amendoim, mirtilos e vinho tinto)
 Câncer de cólon (Is174t cell) - regulação positiva de Bax pró-apoptótico e negativamente o Bcl-2 antiapoptótico (Peng et al., 2015)



Ação de compostos bioativos



Aspecto de células de HCT116 com e sem ação dos efeitos causados por compostos bioativos de um extrato vegetal.

Cordeiro-Massironi, 2023

Referências

- Yang Ye, Ying Ma, Mei Kong, Zihua Wang, Kang Sun & Fang Li (2023) Effects of Dietary Phytochemicals on DNA Damage in Cancer Cells, *Nutrition and Cancer*, 75:3, 761-775, doi.org/10.1080/01635581.2022.2157024.
- Ganesan, K.; Du, B.; Chen, J. Effects and mechanisms of dietary bioactive compounds on breast cancer prevention, *Pharmacological Research*, Volume 178, 2022, doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105974.
- Supic, Gordana & Jagodic, Maja & Magic, Zvonko. (2013). Epigenetics: A New Link Between Nutrition and Cancer. *Nutrition and cancer*. 65. 781-92. 10.1080/01635581.2013.805794.
- Sayanta Dutta, Sushweta Mahalanobish, Sukanya Saha, Shatadal Ghosh, Parames C. Sil, Natural products: An upcoming therapeutic approach to cancer, *Food and Chemical Toxicology*, Volume 128, 2019, Pages 240-255, doi.org/10.1016/j.fct.2019.04.012.