

Nutrientes e compostos bioativos na modulação epigenética associada à prevenção e combate ao câncer

Nutrients and bioactive compounds in epigenetic modulation associated with prevention and combat cancer

Nutrientes y compuestos bioactivos en modulación epigenética asociados a la prevención y al cáncer de combate

Recebido: 25/02/2020 | Revisado: 02/03/2020 | Aceito: 11/03/2020 | Publicado: 19/03/2020

Daniel Pinheiro Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3294-2863>

Faculdade Santa Maria, Paraíba, Brasil

E-mail: dpinheiro15@yahoo.com.br

Vanessa Erika Abrantes Coutinho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5473-972X>

Faculdade Santa Maria, Paraíba, Brasil

E-mail: vanessaerika.bio@gmail.com

Larissa de Brito Medeiros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5334-2854>

Faculdade Santa Maria, Paraíba, Brasil

E-mail: larissabritonutricionista@gmail.com

Neusa Lygia Vilarim Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6049-9080>

Faculdade Santa Maria, Paraíba, Brasil

E-mail: neusa_lygia@hotmail.com

Resumo

Os componentes presentes em alguns alimentos tem a capacidade de influenciar diretamente o processo saúde-doença por meio de mecanismos moleculares epigenéticos, reduzindo o risco de desenvolvimento de algumas doenças, sobretudo as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs), como o câncer. Nesse sentido, o presente estudo busca elucidar o papel de alguns nutrientes e compostos bioativos dos alimentos na modulação epigenética como forma de prevenção e combate ao câncer. Para tanto, foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados LILACS, PubMed e BVS. Foram utilizados os descritores: Epigenômica, Compostos

Fitoquímicos, Neoplasias e Nutrientes, todos selecionados de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde e utilizados nos idiomas: Português e Inglês. Inicialmente foram encontradas 3177 publicações e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, restaram 9 publicações pertinentes para construção do trabalho. Verificou-se a partir da literatura selecionada, que alguns nutrientes e compostos bioativos, tais como a Curcumina do açafrão da terra, o Sulforafano e o Isotiocianato de Fenetil (PEITC) dos vegetais crucíferos, o Resveratrol (RES) das uvas vermelhas e do vinho, o β -caroteno dos vegetais alaranjados, a Vitamina C das frutas cítricas e alguns fitoquímicos, como a Quercetina e o Ácido cafeico, desempenham importante papel no combate ao câncer, pois, dentre outros benefícios, eles podem estimular epigeneticamente a expressão gênica de fatores preventivos, como também podem inibir a expressão de fatores ligados à metástase e progressão da patologia já instalada. Por fim, percebe-se que a influência que alguns alimentos tem sobre a expressão gênica representa uma importante ferramenta contra o câncer, sobretudo em relação à prevenção. No entanto, se faz necessário a realização de estudos mais detalhados em relação à doses e possíveis efeitos maléficos.

Palavras-chave: Epigenômica; Compostos Fitoquímicos; Neoplasias; Nutrientes.

Abstract

The components present in some foods have the ability to directly influence the health-disease process through epigenetic molecular mechanisms, reducing the risk of developing some diseases, especially Chronic Non-Communicable Diseases (NCDs), such as cancer. In this sense, the present study seeks to elucidate the role of some nutrients and bioactive compounds in food in epigenetic modulation as a way of preventing and fighting cancer. For that, a systematic search was performed in the LILACS, PubMed and BVS databases. The descriptors were used: Epigenomics, Phytochemical Compounds, Neoplasms and Nutrients, all selected according to the Health Sciences Descriptors and used in the languages: Portuguese and English. Initially, 3177 publications were found and after applying the predefined inclusion and exclusion criteria, nine relevant publications remained for the construction of the work. It was verified from the selected literature, that some nutrients and bioactive compounds, such as Curcumin from the turmeric, Sulforaphane and Phenethyl Isothiocyanate (PEITC) from cruciferous vegetables, Resveratrol (RES) from red grapes and wine, β -carotene from orange vegetables, Vitamin C from citrus fruits and some phytochemicals, such as Quercetin and Caffeic acid, play an important role in fighting cancer, as, among other benefits, they can epigenetically stimulate the gene expression of factors

preventive measures, but they can also inhibit the expression of factors linked to metastasis and progression of the pathology already installed. Finally, it is clear that the influence that some foods have on gene expression and represents an important tool against cancer, especially in relation to prevention. However, it is necessary to carry out more detailed studies in relation to doses and possible harmful effects.

Keywords: Epigenomics; Phytochemicals; Neoplasms; Nutrients.

Resumen

Los componentes presentes en algunos alimentos tienen la capacidad de influir directamente en el proceso de salud-enfermedad a través de mecanismos moleculares epigenéticos, reduciendo el riesgo de desarrollar algunas enfermedades, especialmente enfermedades crónicas no transmisibles (ENT), como el cáncer. En este sentido, el presente estudio busca dilucidar el papel de algunos nutrientes y compuestos bioactivos en los alimentos en la modulación epigenética como una forma de prevenir y combatir el cáncer. Para eso, se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos LILACS, PubMed y BVS. Se utilizaron los descriptores: Epigenómica, Compuestos Fitoquímicos, Neoplasias y Nutrientes, todos seleccionados de acuerdo con los Descriptores de Ciencias de la Salud y utilizados en los idiomas: portugués e inglés. Inicialmente, se encontraron 3177 publicaciones y, después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión predefinidos, quedaron 9 publicaciones relevantes para la construcción del trabajo. Se verificó a partir de la literatura seleccionada, que algunos nutrientes y compuestos bioactivos, como la curcumina de la cúrcuma, el sulforafano y el isotiocianato de fenetilo (PEITC) de las verduras crucíferas, el resveratrol (RES) de las uvas rojas y el vino, el β -caroteno de las verduras de naranja, la vitamina C de las frutas cítricas y algunos fitoquímicos, como la quercetina y el ácido cafeico, juegan un papel importante en la lucha contra el cáncer, ya que, entre otros beneficios, pueden estimular epigenéticamente la expresión génica de factores medidas preventivas, pero también pueden inhibir la expresión de factores relacionados con la metástasis y la progresión de la patología ya instalada. Finalmente, está claro que la influencia que algunos alimentos tienen en la expresión génica y representa una herramienta importante contra el cáncer, especialmente en relación con la prevención. Sin embargo, es necesario realizar estudios más detallados en relación con las dosis y los posibles efectos nocivos.

Palabras clave: Epigenómica; Fitoquímicos; Neoplasias; Nutrientes.

1. Introdução

A alimentação influencia diretamente na manutenção da homeostasia do organismo, oferecendo os nutrientes necessários para nossa sobrevivência. Nesse sentido, a alimentação pode determinar o estado de saúde de um indivíduo, ou seja, dependendo das características de sua dieta, este terá maior ou menor susceptibilidade ao desenvolvimento de doenças, sobretudo as doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), como câncer, doenças cardiovasculares e diabetes (Marchioni & Fisberg, 2009).

Os nutrientes presente nos alimentos são cruciais para o crescimento e desenvolvimento normal dos indivíduos, pois são responsáveis por fornecer energia e substratos ao corpo. No entanto, eles também atuam como moduladores das funções fisiológicas do organismo por meio de inúmeros mecanismos. Um deles é a indução de mudanças na expressão gênica de forma permanente ou a longo prazo, não por alteração na transcrição do ácido desoxirribonucleico (DNA), mas por modificações na organização estrutural da cromatina. Essas alterações são chamadas de modificação epigenéticas e estão envolvidas no desenvolvimento de várias doenças, incluindo o câncer (Bolaños-Jimenez et al., 2018).

Destacam-se nesse contexto, alguns nutrientes e os compostos bioativos dos alimentos, como os fitoquímicos, alguns ácidos graxos e as vitaminas, por apresentarem propriedades funcionais que influenciam nas respostas biológicas em tecidos vivos, incluindo a expressão gênica. Esses compostos servem como sinalizadores moleculares, que se comunicam com as células, transmitindo informações sobre o meio ambiente e influenciando o estado de saúde, principalmente no que se refere à quimioprevenção e ao tratamento das DCNTs, especialmente o câncer (Gomes & Santos, 2014; Debusk, 2018).

O câncer é o termo utilizado para designar um grupo de doenças complexas caracterizadas por danos aos mecanismos de destruição e reparação celular de diversas origens, que envolvem alterações genéticas e epigenéticas. Diferente das alterações genéticas, que têm caráter irreversível, as modificações epigenéticas relacionadas à carcinogênese são reversíveis (Castro et al., 2017).

Diante disso, destaca-se o papel de alguns nutrientes e substâncias biologicamente ativas na prevenção e combate ao câncer, por serem capazes de modificar o processo carcinogênico em qualquer estágio, auxiliando na defesa celular e do hospedeiro, podendo modificar também a diferenciação celular e o crescimento do tumor, mediante principalmente a regulação das modificações epigenéticas ligadas ao desenvolvimento do câncer (Hamilton & Grant, 2018).

Tem se visto, que uma alimentação rica em gordura saturada e pobre em frutas, legumes e verduras vem sendo associada ao maior risco de câncer de cólon, mama, próstata e esôfago (Norat et al., 2015). Por outro lado, considerando que os hábitos alimentares são fatores de risco modificáveis, a mudança no comportamento em relação à alimentação pode ser benéfica para prevenção e combate ao câncer. Segundo estudos epidemiológicos, uma dieta rica em vegetais, frutas e hortaliças está associada à menor incidência de câncer, devido à alta quantidade de micronutrientes e substâncias bioativas presentes nesses alimentos (Turati et al., 2015; Brasil, 2019).

Percebe-se então, que as modificações epigenéticas induzidas por esses componentes dos alimentos podem representar uma estratégia de combate ao câncer. Nesse sentido, o presente trabalho busca através de uma revisão da literatura, mostrar quais os principais nutrientes e compostos bioativos citados na literatura atual, exercem mecanismos biomoleculares e epigenéticos na prevenção e combate ao câncer.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura que foi realizada no período compreendido entre setembro de 2019 e fevereiro de 2020 nas bases de dados Publicações Médicas (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), como também foram utilizados documentos e publicações do Instituto Nacional de Câncer (INCA).

Para realização da pesquisa foram elegidos os seguintes descritores: “Epigenômica”; “Compostos Fitoquímicos”; “Neoplasias”; “Nutrientes”. Considerando para a busca no PubMed os descritores em língua inglesa: “Epigenomics”; “Phytochemicals”; “Nutrients”; “Neoplasms”. Todos os descritores utilizados para a pesquisa foram selecionados de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Com o intuito de melhorar a qualidade da pesquisa, foram definidos os seguintes critérios de inclusão: a) estudos com humanos, animais e in vitro; b) artigos publicados entre os anos de 2016 e 2020; c) artigos completos de acesso aberto; d) artigos em inglês e português. Adicionalmente, foram definidos também critérios de exclusão, como: a) estudos que se repetem nas bases de dados; b) estudos não pertinentes ao tema.

Para a pesquisa e seleção dos artigos foram utilizados os seguintes procedimentos: 1) associação dos quatro descritores na forma: “Epigenômica” AND “Compostos Fitoquímicos” AND “Neoplasias” AND “Nutrientes”; e através de combinações entre os termos, como: a)

“Epigenômica” AND “Compostos Fitoquímicos” AND “Neoplasias”; b) “Epigenômica” AND “Neoplasias” AND “Nutrientes”; c) “Epigenômica” AND “Neoplasias”, 2) foram selecionados e aplicados os filtros, 3) foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos artigos que restaram após a aplicação dos filtros, sendo descartados os que se repetiam nas bases de dados e que não se enquadravam à temática da pesquisa. Enfim, foram selecionados os artigos pertinentes ao tema para a construção da revisão a fim de discutir o que há de relevante sobre o tema na literatura científica.

3. Resultados e Discussões

A partir da utilização das associações e combinações dos descritores, sem a utilização dos critérios de inclusão, foram identificados um total 3177 publicações, 1173 do BVS, 100 do LILACS e 1926 do PubMed, de acordo com a Tabela 1.

Tabela 1 - Método de busca nas bases de dados BVS, PubMed e LILACS.

COMBINAÇÃO DE DESCRITORES	Nº DE ARTIGOS POR BASE DE DADOS
1) “Epigenômica” AND “Compostos Fitoquímicos” AND “Neoplasias” AND “Nutrientes”	0 (BVS) 1 (PubMed) 0 (LILACS)
2) “Epigenômica” AND “Compostos Fitoquímicos” AND “Neoplasias”	2 (BVS) 9 (PubMed) 0 (LILACS)
3) “Epigenômica” AND “Neoplasias” AND “Nutrientes”	2 (BVS) 0 (PubMed) 0 (LILACS)
4) “Epigenômica” AND “Neoplasias”	1166 (BVS) 1897 (PubMed) 100 (LILACS)
TOTAL = 3177 publicações	

FONTE: Dados da pesquisa.

Após a aplicação dos critérios de inclusão, restaram 903 publicações. Em seguida, os artigos foram analisados de acordo com os critérios de exclusão. Inicialmente, foi realizada a leitura dos títulos, descartando os artigos que se repetiam nas bases de dados, o que resultou em uma redução de 903 para 29 publicações. Os resumos dos artigos, então, foram lidos, com intuito de selecionar os que se enquadravam na proposta do tema, para posterior leitura na íntegra.

Finalmente, após leitura rigorosa, foram selecionados 9 artigos que se enquadravam nos critérios estabelecidos para composição do trabalho. Estas publicações foram elucidadas através das seguintes características: título do artigo, ano de publicação, autores e resultados do estudo. Essas informações podem ser observadas no Quadro 1.

Quadro 1 - Informações sobre os artigos selecionados para a pesquisa.

TÍTULO	ANO	AUTORES	RESULTADOS DO ESTUDO
Aryl Hydrocarbon Receptor Diet and Breast Cancer Risk	2018	Donovan, M. G.; Selmin, O. I.; Romagnolo, D. F.	Os Receptores de Hidrocarboneto (AhR) são superexpressos em tumores mamários humanos e em roedores, e sua atividade modifica a conformação da cromatina transcricional repressiva no promotor BRCA1 (breast cancer 1) através do silenciamento epigenético. Verificou-se que os flavonóides presentes em alguns alimentos, tais como frutas cítricas, espinafre, mirtilo, alface e brócolis, possuem atividade antagônica ao AhR.
Combinatorial epigenetic mechanisms and efficacy of early breast cancer inhibition by nutritive botanicals	2016	Li, Y. et al.	O estudo buscou avaliar a eficácia da combinação entre epigallocatequina-3-galato (EGCG) do chá verde (20 µM ou 2 a 3 xícaras de chá verde) e o sulforafano (SFN) do brócolis (10 µM ou 266g) na inibição precoce do câncer de mama. Verificou-se que o tratamento combinado mostrou maior intensidade, em comparação com o isolado, na estimulação da apoptose celular e na diminuição da expressão gênica e ativação das enzimas desacetilase-1 (HDAC1) e DNA-metiltransferase1 (DNMT1), que são reguladoras de vias epigenéticas ligadas a tumorigênese. Sugere-se dessa forma que os eventos epigenéticos influenciados pelo tratamento combinado desses fitoquímicos podem representar uma estratégia terapêutica e quimiopreventiva no câncer de mama.

<p>Effects of β - carotene on Expression of Selected MicroRNAs, Histone Acetylation, and DNA Methylation in Colon Cancer Stem Cells</p>	<p>2019</p>	<p>Kim, K.; Kim, Yerin; Kim, Yuri.</p>	<p>O estudo avaliou a eficácia do β-caroteno (BC) nas modificações epigenéticas em células tronco do câncer de cólon (CSCs). Utilizando doses de 20 μM e 40 μM, observaram redução na proliferação celular de 13,29% e 32,85%, nos níveis globais de metilação do DNA de 44% e 36% e nos níveis de DNA-metiltransferase3 (DNMT3) de 70% e 52%, respectivamente em comparação com o grupo controle. Além disso, verificaram que o BC regula positivamente a acetilação das histonas H3 e H4, mediante a regulação negativa de microRNAs (miRNAs) oncogênicos. Os resultados sugerem um efeito anticâncer do BC no câncer de cólon retal (CRC).</p>
<p>Multiple regulations of Keap1/Nrf2 system by dietary phytochemicals</p>	<p>2016</p>	<p>Qin, S.; Hou, D.</p>	<p>Este estudo buscou revisar sobre as diversas vias que regulam o sistema proteína associada ao Kelch 1 (Keap1) / Nuclear Factor-like 2 (Nrf2), um importante sistema que regula regiões do DNA que codificam enzimas antioxidantes e desintoxicantes (ADEs). Observou-se que uma das vias de regulação deste sistema são as modificações epigenéticas mediadas por alguns fitoquímicos da dieta, tais como, Curcumina, Sulforafano, Apigenina, Tanshinone, e o indól, 3,3-diindolilmetano (DIM), por serem capazes de estimular a ativação da transcrição do gene que codifica Nrf2, através da hipometilação das regiões promotoras e da inibição das enzimas DNMT1 e HDAC1. Nesse sentido, sugere-se que esses fitoquímicos exercem efeitos quimiopreventivos por diferentes mecanismos, inclusive por modificações epigenéticas.</p>
<p>Phenethyl isothiocyanate (PEITC) suppresses prostate cancer cell invasion epigenetically through regulating microRNA 194</p>	<p>2016</p>	<p>Zhang, C. et al.</p>	<p>Verificou-se que o isotiocianato de fenetil (PEITC) influencia uma gama de miRNAs, sobretudo o miR-194. A administração de PEITC (2,5μM) em linhas de células do PCa foi capaz de reduzir em 55% a taxa de invasão, por meio do aumento da expressão do miR-194. Adicionalmente, verificaram que o miR-294 é responsável por regular negativamente o bone morphogenetic protein 1 (BMP1), gene responsável por ativar a sinalização do fator de crescimento transformador (TGF-1), importante fator de morfogênese e metástase. Além disso, observaram que a regulação negativa do BMP1 exercida pelo miR-194, causa a redução na expressão das matrix metalloproteinase 2 e 9 (MMP 2 e MMP 9), enzimas que degradam proteínas da matriz extracelular e que estão</p>

			envolvidas nos processos de invasão, migração e metástase celular no câncer. Sugere-se então, que o PEITC age como modulador da metástase no PCa, através de mecanismos epigenéticos ligados ao miR-194.
Resveratrol suppresses myofibroblast activity of human buccal mucosal fibroblasts through the epigenetic inhibition of ZEB1 expression.	2016	Chang, Y. et al.	Este estudo objetivou verificar os efeitos do Resveratrol (RES), um polifenol encontrado principalmente na uva vermelha e no vinho tinto, no tratamento da Fibrose Submucosa Oral (OSF), caracterizada por atrofia do tecido epitelial, acúmulo de tecido conjuntivo fibroso na submucosa e infiltração de células inflamatórias, considerada uma condição pré-cancerosa da mucosa oral. Os resultados demonstraram que o RES exerce um efeito anti-fibrótico na OSF, através da regulação epigenética negativa do zinc finger E-box binding homeobox 1 (ZEB1), caracterizado por ser um promotor da tumorigênese em diversos cânceres. O RES foi capaz de regular positivamente o miR-200c, responsável por reprimir a expressão de ZEB1, além disso, demonstrou-se que o RES aumentou a expressão de zeste homólogo 2 (EZH2), que tem a função de trimetilar a lisina 27 da histona 3 (H3K27me3), que se liga a região promotora do ZEB1 e reprime sua transcrição. De acordo com este estudo, sugere-se que o RES é um potencial quimiopreventivo na vigência de OSF.
Effects of Dietary Nutrients on Epigenetic Changes in Cancer	2018	Andreescu, N., Puiu, M., Niculescu, M.	Este estudo buscou elucidar sobre o papel da dieta e dos nutrientes como mediadores do aumento ou da redução do risco de câncer através dos mecanismos epigenéticos. Foram elencados alguns nutrientes considerados influentes na prevenção e terapêutica contra o câncer, tais como a Genisteína, um polifenol encontrado na soja, que regula o metabolismo do estrogênio e demonstrou efeito inibitório da proliferação celular em células do câncer de próstata e carcinoma escamoso esofágico. Os bioflavonóides, como a quercetina, o EGCG, ácido cafeico e o clorogênico ácido, por serem capazes de regular a atividade das DNMTs e terem efeitos inibitórios na metilação do DNA. A curcumina foi elencada como reguladora da metilação do DNA, inibidora das HDACs e demonstrou inibição da proliferação celular e estimulação da apoptose em células cancerígenas. A vitamina D mostrou importante efeito na estimulação de genes ligados a apoptose e inibição da proliferação, por meio da modificações de

			histonas.
Vitamin C – a new player in regulation of the cancer epigenome	2017	Gillberg L. et al.	O estudo teve o intuito de revisar sobre o potencial da Vitamina C (Vit. C) no melhoramento do tratamento epigenético e o seu papel terapêutico no câncer. Verificou-se que a Vit. C exerce um papel importante como cofator indireto das enzimas ten eleven translocation (TET) e histonas desmetilase (HDMs), pois, ambas dependem de Ferro ferroso (Fe^{+2}) para reação de oxidação, juntamente com α -cetoglutarato, que catalisa a reação de hipometilação. As enzimas TET1, 2 e 3 oxidam a 5-metilcitosina(5mC) em 5-hidroximetilcitosina (5hmC), esta sofre a ação de outras TET e é oxidada em 5- formilcitosina (5fC) e 5-carboxilcitosina (5caC), que estão associadas ao processo de hipometilação ativa e passiva do DNA. Além disso, a Vit. C demonstrou manter a atividade das HDMs e garantir a desmetilação adequada dos resíduos de arginina e lisina das histonas e a função normal da cromatina. Sugeriu-se, dessa forma, que a Vit. C, frequentemente deficiente em pacientes com câncer, tem potencial para reprogramação celular por meio de eventos epigenéticos.
Vitamin C induced epigenomic remodelling in IDH1 mutant acute myeloid leukemia.	2017	Mingay, M. et al.	Este estudo teve como objetivo avaliar o papel da Vit. C no remodelamento epigenético induzindo a diferenciação das células hematopoiéticas na Leucemia Mielóide Aguda (AML) em murinos com mutações nos genes que codificam a isocitrato desidrogenase 1 (IDH1). A Vit. C demonstrou efeito importante em relação a hipometilação do DNA em regiões potenciais implicadas na diferenciação da linhagem mielóide. Observou-se após 10 dias de tratamento diário com Vit. C, a redução na taxa de proliferação e aumento da apoptose e diferenciação celular.

Recentemente, os estudos na área da saúde, têm-se voltado para a investigação dos mecanismos e interações fisiológicas e moleculares das DCNTs, a fim de reduzir os riscos de desenvolvimento das mesmas. Nesse contexto, uma das áreas que mais crescem atualmente é a nutrigenômica, que tem como objetivo, investigar a influência dos nutrientes e dos compostos bioativos dos alimentos (CBA) sobre os mecanismos moleculares de expressão gênica e suas relações com o processo saúde-doença (Patrício & Ong, 2018; Schmidt, Soder & Benetti, 2019).

O câncer é uma das DCNTs que mais impactam o perfil de adoecimento no Brasil, sendo o aumento da expectativa de vida e o número de óbitos pela doença os principais influenciadores dessa prevalência (Brasil, 2019). Cerca de 4% dos casos de câncer estão associados à alimentação inadequada, além disso, estima-se que 18% dos casos e 16% dos óbitos decorrentes dessa patologia estão associados à combinação entre o uso de álcool, inatividade física, excesso de peso e consumo de uma dieta pouco saudável (American Cancer Society, 2019).

É consenso que boa parte dos tipos de câncer podem ser evitados através da adoção de padrões alimentares mais saudáveis, com destaque à uma alimentação rica em frutas, legumes, grãos integrais, carnes brancas e pobre em carne vermelha e de alimentos processados (Bishop & Ferguson, 2015). Esse padrão de alimentação saudável está associado à efeitos antioxidantes, protetores e reparadores do DNA, que podem suprimir a expressão de oncogenes, induzir a apoptose e diferenciação celular, como também influenciar na angiogênese, reduzir o processo inflamatório e auxiliar na resposta imunológica (Nasir et al., 2019).

Os efeitos benéficos dos alimentos supracitados estão associados à abundância de fitoquímicos, micronutrientes e vitaminas presente neles. Esses componentes são capazes de induzir, controlar ou inibir reações epigenéticas no organismo através do controle da disponibilidade de grupamentos metil para reações de metilação, como também pela modulação da atividade de determinadas enzimas, como as DNMTs e as HDACs, fatores que frequentemente estão desregulados no câncer (Patrício & Ong, 2018).

Segundo Andreescu, Puiu e Niculescu (2018), alguns nutrientes específicos dos alimentos, como a Curcumina do açafrão da terra, o EGCG do chá verde, a Genisteína da soja e alguns fitoquímicos, como a Quercetina e o Ácido Cafeico, exercem efeitos epigenéticos importantes contra o câncer, pois são capazes de modular a atividade das enzimas HDACs e DNMTs. Além disso, algumas vitaminas também possuem efeitos importantes associados a remodelação epigenética no câncer, como por exemplo, a Vit. D e a Vit. C, que mostram importante efeito na estimulação de genes ligados a apoptose e inibição da proliferação celular.

O estudo de Mingay et al (2017), buscou avaliar os efeitos da Vit. C na remodelação epigenética associada a diferenciação celular em um modelo animal com AML com mutação no gene IDH1. Após 10 dias de tratamento, verificou-se efeitos nos padrões de hipometilação em genes ligados a diferenciação celular e associado a isso houve uma redução na taxa de proliferação celular e aumento da apoptose e diferenciação celular.

Em adição ao estudo anterior, podemos citar a pesquisa de Gillberg et al. (2017), que buscou revisar sobre efeitos terapêuticos da Vit. C no câncer. O principal efeito relatado foi o papel de cofator indireto em dois tipos de enzimas dependentes de ferro, as TETs e as HDMs. A vit. C foi associada à otimização na atividade dessas enzimas, que estão relacionadas com a reação de hipometilação do DNA e à função normal da cromatina. Desta forma podemos especular que a Vit. C é um potencial agente terapêutico e quimiopreventivo contra o câncer, principalmente ao associado às células sanguíneas.

Além das vitaminas, alguns fitoquímicos, tais como o RES presente nas uvas vermelhas e no vinho, o PEITC e o Sulforafano encontrados nos vegetais crucíferos, e o pigmento o β -caroteno presente nos vegetais da cor alaranjada, se destacam por possuírem atividade terapêutica e preventiva no câncer (Niedzwiecki, Roomi, Kalinovsky & Rath 2016; Silva et al., 2020). O estudo de Zhang et al (2016) teve como intuito verificar os efeitos do PEITC em células do câncer de próstata, constatou-se um aumento na expressão de miR-194 associada à uma redução de 55% na taxa de invasão celular. Além disso, percebeu-se que o miR-194 é responsável por regular negativamente fatores de crescimento tumoral, como o TGF-1, e enzimas responsáveis pela degradação da matriz extracelular, MMP 2 e MMP 9, consideradas agentes metastáticos e invasores. Estes resultados sugerem que o PEITC apresenta atividade antimetastática importante no câncer de próstata.

O β -caroteno também foi evidenciado em um dos estudos selecionados. Esse carotenoide apresentou atividade terapêutica importante contra células tronco do câncer de cólon, através da remodelação de mecanismos epigenéticos. Verificou-se que, em comparação com o grupo controle, as células em que o β -caroteno foi aplicado sofreram uma redução média de 23,07% na proliferação celular, 40% nos níveis globais de metilação do DNA e 61% nos níveis de DNMT3. Adicionalmente, foi visto que o β -caroteno regula negativamente a expressão de miRNAs oncogênicos que atingem a acetilação de histonas e conseqüentemente a estrutura da cromatina (Kim, K.; Kim, Yerin & Kim, Yuri, 2019).

Além desses, outro fitoquímico de atividade relevante é o RES, um polifenol natural derivado do estilbeno, encontrado especialmente no vinho tinto e nas uvas vermelhas, destaca-se na literatura pelo seu potencial cardioprotetor, anti-inflamatório e antioxidante. Essa substância pode contribuir para o tratamento de diversas patologias, como as doenças cardiovasculares (DCVs), diabetes, doenças inflamatórias, doenças neurológicas e câncer (Bonfont-Rousselot, 2016; Pavan et al., 2016).

De acordo com Stacchiotti, Favero e Rezzani (2019), o potencial anticancerígeno do RES é atribuído, dentre outros fatores, a sua capacidade de regular epigeneticamente

importantes vias relacionadas a oncogênese, como por exemplo, alterar a atividade de acetilação de histonas, através da ativação do Silent Information Regulator (SIRT1), que tem capacidade semelhante as HDACs, de remover grupamentos acetil de locais específicos das caudas das histonas nucleares, podendo assim regular a ativação ou silenciamento de diversos genes.

Nesse perspectiva, podemos citar o estudo de Chang et al (2016), que buscou avaliar mecanismos semelhantes ao mencionado acima em relação ao RES. Nesse trabalho os pesquisadores procuraram avaliar os efeitos do RES no tratamento da Fibrose Submucosa Oral (OSF), uma condição pré-cancerosa da mucosa oral. Os resultados mostraram que o RES atua como agente antitumoral através da regulação positiva do miR-200c e do EZH2, dois fatores responsáveis por regular negativamente o ZEB1, um agente promotor tumoral presente em diversos tipos de cânceres.

Tem se visto também, que alguns fitoquímicos, como a Curcumina, o Sulforafano e DIM dos vegetais crucíferos, a Apigenina encontrada comumente na salsa e na *Matricaria chamomilla*, e o Tanshinone presente na *Salvia miltiorrhiza*, regulam positivamente o sistema antioxidante Keap1/Nrf2, pois são responsáveis por estimular o processo de hipometilação de regiões promotoras do Nrf2, facilitando o acesso de fatores de transcrição e potencializando sua atividade. Sugere-se assim, que esses fitoquímicos apresentam, dentre outras razões, atividade quimiopreventiva por estimularem uma importante via antioxidante do organismo (Qin & Hou, 2016).

Sabe-se que as alterações epigenéticas são reguladas dinamicamente ao longo da vida e apresentam caráter reversível, sendo implicadas no desenvolvimento de diversas patologia, inclusive o câncer. Assim, no contexto da epigenética do câncer, os nutrientes e CBAs de alimentos específicos, podem contribuir para diminuição do risco de desenvolvimento e estimular a prevenção dessa patologia (Kelly & Issa, 2017; Bolaños-Jimenez et al., 2018).

4. Considerações Finais

Por fim, este trabalho destacou alguns nutrientes e compostos bioativos, como a Vit. C das frutas cítricas, o RES presente nas uvas vermelhas e no vinho, a Curcumina do açafrão-da-terra, o β -caroteno dos vegetais alaranjados, o EGCG do chá verde e o PEITC e o Sulforafano dos vegetais crucíferos, como importantes moduladores epigenéticos, que podem inibir genes relacionados à proliferação celular excessiva e estimular genes associados à

apoptose celular, além de estimular vias antioxidantes endógenas importantes. Nesse sentido, sugere-se que essa relação favorável entre esses compostos e o epigenôma seja alvo relevante para formulação de estratégias nutricionais futuras.

Assim, se faz necessário salientar que o presente estudo apresentou algumas limitações, devido à escassez de estudos mais abrangentes que abordassem informações relacionadas ao estabelecimento de doses para um efeito quimiopreventivo ou terapêutico em humanos. Faz-se necessário então, a elaboração de maiores estudos, sobretudo clínicos, para avaliação não só dos mecanismos intrínsecos envolvidos, mas também para definição de doses, biodisponibilidade, formas de administração e possíveis efeitos nocivos.

Referências

Andreescu, N, Puiu, M & Niculescu, M. (2018). Effects of Dietary Nutrients on Epigenetic Changes in Cancer. *Methods in Molecular Biology*, 1856(1), 121-139.

AMERICAN CANCER SOCIETY (2019), Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figures 2019-2020. American Cancer Society Inc. 14-32. Disponível em: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/cancer-prevention-early-detection.html>

Bishop, K S & Ferguson, L R (2015). The Interaction between Epigenetics, Nutrition and the Development of Cancer. *Nutrients*, 7(2), 922–947.

Bolaños-Jimenez, F. et al. (2018). Nutrição e Epigenética. In Sawaya, A.L, Leandro, C.G & Waitzberg, D.L (Eds), *Fisiologia da Nutrição na Saúde e na Doença: Da Biologia Molecular ao Tratamento* (pp. 303-315). São Paulo: Atheneu.

Bonnefont-rousset, D. (2016). Resveratrol and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*, 8(5), 1-24.

Brasil. (2019). Instituto Nacional do Câncer (INCA). ABC do Câncer: Abordagens Básicas para Controle do Câncer. Brasília. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//livro-abc-5-edicao.pdf> Acesso em: 22.novembro.2019.

Castro, R.C.B. et al. (2017). Câncer. In Cominetti, C, Rogero, M.M & Horst, M.A (Eds), *Genômica Nutricional: Dos Fundamentos a Nutrição Molecular* (pp. 339-355). Barueri: Manole.

Chang, Y. C. et al. (2016). Resveratrol suppresses myofibroblast activity of human buccal mucosal fibroblasts through the epigenetic inhibition of ZEB1 expression. *Oncotarget*, 7(11), 12137–12149.

Debusk, R. (2018). *Genômica Nutricional*. In Mahan, L K & Raymond, J.L. (Eds), Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia (pp. 263-345). Rio de Janeiro: Elsevier.

Donovan, M. G., Selmin, O. I., & Romagnolo, D. F. (2018). Aryl Hydrocarbon Receptor Diet and Breast Cancer Risk. *The Yale journal of biology and medicine*, 91(2), 105–127.

Gillberg et al. (2018). Vitamin C – A new player in regulation of the cancer epigenome. *Seminars in Cancer Biology*, 51(1), 59-67.

Gomes, C. E. T. & Santos, E. C. (2014). *Nutrição e Dietética*. (2 ed.). São Paulo: Ericá.

Hamilton, K. K. Grant, B. L. (2018). *Dietoterapia para Prevenção e Tratamento do Câncer e Sobreviventes de Câncer*. In Mahan, L. K & Raymond, J. L. (Eds), Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia (pp. 1349-1394). Rio de Janeiro: Elsevier.

Kelly, A.D. & Issa, J.J. (2017). The promise of epigenetic therapy: reprogramming the cancer epigenome. *Current Opinion in Genetics & Development*, 42(1), 68-77.

Kim, D., Kim, Y., & Kim, Y. (2019). Effects of β -carotene on Expression of Selected MicroRNAs, Histone Acetylation, and DNA Methylation in Colon Cancer Stem Cells. *Journal of cancer prevention*, 24(4), 224–232.

Li, Y., Buckhaults, P., Cui, X., & Tollefsbol, T. O. (2016). Combinatorial epigenetic mechanisms and efficacy of early breast cancer inhibition by nutritive botanicals. *Epigenomics*, 8(8), 1019–1037.

Marchioni, D. M. L. Fisberg R. M. (2009). *Dieta, Nutrição e Prevenção De Doenças Crônicas Não-Transmissíveis*. In Cuppari, L (Ed), *Nutrição: nas doenças crônicas não-transmissíveis* (pp. 2-25). Barueri: Manole Ltda.

Mingay, M. et al. (2018). Vitamin C-induced epigenomic remodelling in IDH1 mutant acute myeloid leukaemia. *Leukemia*, 32(1), 11–20.

Nasir, A. et al. (2019). Nutrigenomics: Epigenetics and cancer prevention: A comprehensive review. *Critical Reviews In Food Science And Nutrition*, 59(1), 1-13.

Niedzwiecki, A., Roomi, M. W., Kalinovsky, T., & Rath, M. (2016). Anticancer Efficacy of Polyphenols and Their Combinations. *Nutrients*, 8(9), 552.

Norat, T. et al. (2015). European Code against Cancer 4th Edition: Diet and cancer. *Cancer Epidemiology*, 39(1), 56-66.

Patrício, R.S.G. & Ong, T. P. (2018). Nutrigenômica. In Sawaya, A.L, Leandro, C.G & Waitzberg, D.L (Eds), *Fisiologia da Nutrição: na Saúde e na Doença* (pp. 287-291). São Paulo: Atheneu.

Pavan, A. R. et al. (2016). Unraveling the Anticancer Effect of Curcumin and Resveratrol. *Nutrients*, 8(11), 628.

Qin, S. & Hou, D.-X. (2016), Multiple regulations of Keap1/Nrf2 system by dietary phytochemicals. *Mol. Nutr. Food Res.*, 60: 1731-1755.

Schmid, L, Soder, T.F & Benetti, F. (2019). NUTRIGENÔMICA COMO FERRAMENTA PREVENTIVA DE DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, 23(2), 127-138.

Silva, H. R. et al. (2020). Análise dos efeitos da suplementação de determinados antioxidantes no tratamento adjuvante do câncer. *Research, Society and Development*, 9(2), 1-13.

Stacchiotti, A, Favero, G & Rezzani, R. (2019). Resveratrol and SIRT1 Activators for the Treatment of Aging and Age-Related Diseases. *Resveratrol - Adding Life To Years, Not Adding Years To Life*, 117-135.

Turati et al. (2015). Fruit and vegetables and cancer risk: a review of southern European studies. *Br J Nutr*, 113(2), 102-110.

Zhang, C. et al. (2016). Phenethyl isothiocyanate (PEITC) suppresses prostate cancer cell invasion epigenetically through regulating microRNA-194. *Molecular nutrition & food research*, 60(6), 1427–1436.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Daniel Pinheiro Fernandes – 60%

Vanessa Erika Abrantes Coutinho – 20%

Larissa de Brito Medeiros – 10%

Neusa Lygia Vilarim Pereira – 10%