

18 a 20  
de outubro

9º Fórum  
Rondoniense  
De Pesquisa

Inovações tecnológicas e os desafios na  
Educação, Saúde e Diversidade.



SÃO LUCAS  
JI-PARANÁ - RO

Afya

## Mecanismo de ação dos compostos fenólicos na quimioprevenção do câncer

Letícia Vitória Rulnix Picanço<sup>1</sup>, Arthur Michael Sato Rabaiolli<sup>1</sup>, Samuel Victor Dias Evair<sup>1</sup>, Francisco Alcides Dias Filho<sup>2</sup>, Jeferson de Oliveira Salvi<sup>3</sup>, Francisco Carlos da Silva<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Acadêmica (os) do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Ji-Paraná/Instituto de Educação Médica. Email: leticia.rulnix@gmail.com

<sup>2</sup>Cirurgião Geral e Oncológico, Coordenador do Curso de Medicina do Centro Universitário Estácio de Ji-Paraná/ IDOMED Ji-Paraná. Email: francisco.afilho@estacio.br

<sup>3</sup>Doutor em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde, docente do curso de Medicina da FAMEJIPA e do Centro Universitário Estácio de Ji-Paraná. E-mail: jefersonsalvi@hotmail.com

<sup>4</sup>Doutor em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde. Docente do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná - JPR – Ji-Paraná, RO, Brasil. Email: francisco.carlos@saolucasjiparana.edu.br.

### 1. Introdução

Os fitoquímicos são produtos do metabolismo secundário das plantas, selecionados ao longo da evolução, que são estocados nos seus tecidos (WINK, 2010). Os metabólitos secundários não são considerados essenciais à sobrevivência do vegetal, mas desempenha um papel fundamental no processo de adaptação das plantas aos ambientes diversos (HOUGHTON, 2001), além disso, atuam na defesa das plantas, em resposta a ameaças de predadores herbívoros, através de atividade neurotóxica ou como agentes atrativos (aroma, cor, sabor) para polinizadores (VIZZOTTO et al., 2010).

Para os humanos, os metabólitos secundários dos vegetais, tem um papel fundamental na promoção da saúde e na prevenção de doenças. Eles são conhecidos por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, e têm sido estudados por suas capacidades quimiopreventivas, o que significa que eles podem ajudar a prevenir o desenvolvimento de câncer e outras doenças crônicas (OLIVEIRA et al., 2020).

Na natureza, existe diversos fitoquímicos mas entre eles alguns se destacam como os ácidos fenólicos, os taninos, os estilbenos, as cumarinas e os flavonóides, por já terem sido alvos de diversos estudos. Alguns achados demonstram que o consumo de frutos, hortaliças e cereais inteiros, pode estar fortemente associado à redução do risco de câncer (BARATA et al., 2010). Diante disso, o objetivo deste estudo foi descrever de acordo com a literatura os principais mecanismos de ação dos compostos fenólicos, quanto ao seu papel na quimioprevenção do câncer.

### 2. Materiais e métodos

Este estudo foi realizado através de uma revisão integrativa da literatura. O levantamento dos artigos foi realizado nos principais periódicos indexados na base de dados SciELO, Google Acadêmico e PubMed, utilizando-se os descritores: Bioativos. Compostos fenólicos e Quimioprevenção, correspondentes ao idioma do banco de dados consultado. Os critérios de inclusão para a seleção dos estudos foram: artigos

científicos, incluindo pesquisas originais e revisões, disponíveis eletronicamente, divulgados nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola, em periódicos nacionais e internacionais, publicados a partir do ano de 2000. Os critérios de exclusão foram artigos que não fazem parte da temática do estudo, dissertação, teses, resumos, e qualquer um destes que não respondesse à problemática desta pesquisa.

### **3. Resultados**

De acordo com os filtros utilizados através das buscas realizadas, foram encontrados 156 artigos que estavam de acordo os critérios de inclusão e possuíam os descritores selecionados, no entanto, após a leitura dos resumos, 143 artigos foram excluídos, por não possuírem relação direta com o estudo em pauta. Desse modo, restaram 13 artigos, que foram utilizados para o desenvolvimento da revisão.

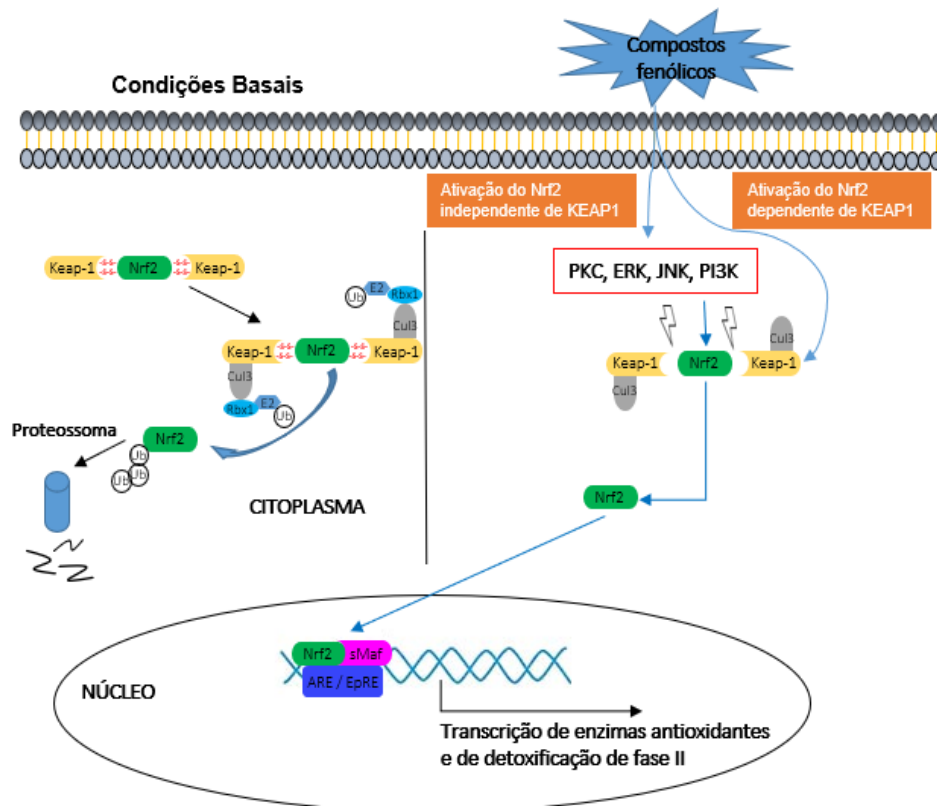
### **4. Discussões**

À gênese de tumores cancerígenos, em diferentes níveis, podem estar relacionado às espécies reativas de oxigênio e nitrogênio que podem promover o desenvolvimento do tumor por vários mecanismos como na alteração na proliferação celular; diminuição da afinidade da enzima polimerase no processo de divisão da célula, inativação de enzimas responsáveis pela degradação de carcinógenos potentes; união de produtos finais da peroxidação lipídica à molécula de DNA provocando o estresse oxidativo e mutagênese (BAGHI et al., 2000). Apesar disso, a célula possui sistemas de defesa que atua de maneiras distintas. O primeiro é formado por algumas enzimas que protege a célula com ação antioxidante tais como a glutathione reduzida (GSH), superóxido-dismutase (SOD), catalase, glutathione-peroxidase (GSH-Px) e vitamina E. O segundo mecanismo de defesa tem a função de reparar a lesão ocorrida, sendo constituída pelo ácido ascórbico, pela glutathione-redutase (GSH-Rd) e pela GSH-Px, entre outros (DE VASCONCELOS et al., 2014). Além dos sistemas de proteção celular endógeno, as interações entre nutrientes e fitoquímicos como os compostos fenólicos presentes nos alimentos tem apresentado efeitos significativos contra a carcinogênese (FERGUSON & SCHLOTHAUER 2012).

Devido suas características químicas, os compostos fenólicos são eficientes antioxidantes atuando de diversas formas na prevenção do câncer: combatendo os radicais livres pela doação de um átomo de hidrogênio de um grupo hidroxila (OH) da sua estrutura aromática; interrompendo a reação de propagação dos radicais livres na oxidação lipídica modificando o potencial redox do meio; reparando a lesão a moléculas atacadas por radicais livres (PODSEDEK, 2007; KYUNGMI & EBELER, 2008). Além disso, já foi demonstrado em estudos com animais de laboratório que os compostos fenólicos atuam no bloqueio de enzimas específicas que causam inflamação (DA SILVA et al., 2020), modificam as rotas metabólicas das prostaglandinas; protegem a aglomeração de plaquetas e impede a ativação de carcinógenos (SÉFORA-SOUSA et al., 2013).

Outros estudos como os de Negishi et al., (2004) e Kota et al., (2008), demonstraram que epigallocatequina-3-galato e epicatequina-3galato, derivados de epicatequina agem fazendo a captura de EROS, como quelantes de metais de transição e

com ação anticancerígena controlando a expressão de enzimas envolvidas na carcinogênese como as metaloproteinases. Além da ação inibidora da síntese de enzimas pró-cancerígenas, os compostos fenólicos também agem no controle do fator de transcrição Nrf2 que atua na expressão de enzimas antioxidantes endógenas (figura 1).



**Figura 1:** Via de sinalização do fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) dependente da proteína Keap1. PKC: Proteína quinase C; ERK: Proteína quinase regulada por sinal extracelular; JNK: C-Jun N-terminal quinase; PI3K: Fosfatidilinositol-3-quinase; Ub: Ubiquinação; Cul3: Ubiquitina ligase; Rbx: Proteína adaptadora 1; E2: Enzima conjugadora de ubiquitina; sMaf: *Small musculoaponeurotic fibrosarcoma*; ERA: Elemento de resposta antioxidante; EpRE: Elemento de resposta eletrofílica.  
**Fonte:** Adaptado de Oliveira et al., (2020).

O fator de transcrição Nrf2 controla a expressão de enzimas endógenas antioxidantes que atuam na prevenção do câncer por reduzir o estresse oxidativo das células como a superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutatona S transferase (GST), glutatona redutase (GR) e glutatona peroxidase (GPx) (KASPAR et al., 2009). Além disso, através da ação dos compostos fenólicos, Nrf2 atua controlando a expressão de mais de 200 genes citoprotetores, os quais estão relacionados com a neutralização ou detoxificação de metabólitos endógenos e de toxinas ambientais. A interação dos compostos fenólicos com o fator de transcrição Nrf2 ocorre no citoplasma celular.

No citoplasma, o Nrf2 é reprimido pela proteína associada ao citoesqueleto Kelch-como ECH associada a proteína 1 (Keap1). A Keap1 possui um domínio para associar-se a proteínas adaptadoras substrato-específicas relacionadas à ubiquitina ligase (Cul3, Rbx, E2). O estresse positivo provocado pelos fenólicos induz a liberação do fator de transcrição Nrf2 da proteína repressora Keap1, provocando, assim, o transloco para o núcleo, onde o mesmo se associa as proteínas small musculoaponeurotic

fibrosarcoma (sMaf). Esse heterodímero liga-se ao ERA (elemento de resposta antioxidante) ou ao EpRE (elemento de resposta eletrofílica), localizados na região promotora dos genes-alvos que serão ativados e darão origem às enzimas antioxidantes que atuam na quimioprevenção (OLIVEIRA et al., 2020).

## 5. Considerações finais

De acordo com a revisão literária realizada neste estudo conclui-se que devido as características químicas, os compostos fenólicos são eficientes antioxidantes que atuam na prevenção do câncer: combatendo os radicais livres neutralizando-as, interrompendo a reação de propagação dos radicais livres na oxidação lipídica modificando o potencial redox do meio; reparando a lesão a moléculas atacadas por radicais livres; fazendo a captura de radicais livres como quelantes de metais de transição; controlando a expressão de enzimas envolvidas na carcinogênese como as metaloproteinases e no controle da expressão de enzimas endógenas antioxidantes que atuam na prevenção como do câncer como a superóxido dismutase, catalase, glutathione S transferase, glutathione reductase e glutathione peroxidase através do fator de transcrição Nrf2.

## 6. Referências

BAGCHI, Debasis et al. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention. *Toxicology*, v. 148, n. 2-3, p. 187-197, 2000.

BARATA, José Luis Themudo et al. o Papel dos Fitoquímicos na Quimioprevenção do Câncer: Monografia: << The >> Role of Phytochemicals in Cancer Chemoprevention. 2010.

COPPLE, Ian M. The Keap1–Nrf2 cell defense pathway—a promising therapeutic target?. *Advances in pharmacology*, v. 63, p. 43-79, 2012.

DA SILVA, Francisco Carlos et al. Myrciaria dubia juice (camu-camu) exhibits analgesic and antiedematogenic activities in mice. *Journal of Medicinal Food*, v. 24, n. 6, p. 626-634, 2021.

DE VASCONCELOS, Thiago Brasileiro et al. Radicais livres e antioxidantes: proteção ou perigo?. *Journal of Health Sciences*, v. 16, n. 3, 2014.

FERGUSON, Lynnette R.; SCHLOTHAUER, Ralf C. The potential role of nutritional genomics tools in validating high health foods for cancer control: broccoli as example. *Molecular nutrition & food research*, v. 56, n. 1, p. 126-146, 2012.

HOUGHTON, P. J. Old Yet New - Pharmaceuticals from Plants. *Journal of Chemical Education*, p. 175-184, 78. 2001.

KASPAR, James W.; NITURE, Suryakant K.; JAISWAL, Anil K. Nrf2: INrf2 (Keap1) signaling in oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 47, n. 9, p. 1304-1309, 2009.

KOTA, Nirmala; KRISHNA, Prasanna; POLASA, Kalpagam. Alterations in antioxidant status of rats following intake of ginger through diet. *Food chemistry*, v. 106, n. 3, p. 991-996, 2008.

NEGISHI, Hiroko et al. Black and green tea polyphenols attenuate blood pressure increases in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *The Journal of nutrition*, v. 134, n. 1, p. 38-42, 2004.

SÉFORA-SOUSA, M.; ANGELIS-PEREIRA, De. Mecanismos moleculares de ação anti-inflamatória e antioxidante de polifenóis de uvas e vinho tinto na aterosclerose. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v. 15, p. 617-626, 2013.

VIZZOTTO, M; KROLOW, A. C; WEBER, G. E. B. Metabólitos secundários encontrados em plantas e sua importância. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária - Embrapa Clima Temperado documento 316, Pelotas/RS, 2010.

WINK, Michael. Introduction: biochemistry, physiology and ecological functions of secondary metabolites. *Annual plant reviews volume 40: Biochemistry of plant secondary metabolism*, p. 1-19, 2010.