

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

Curso de Nutrição

Gabriela D'Angelo Lopes de Antônio

**MECANISMOS EPIGENÉTICOS DO SULFORAFANO NA
MODULAÇÃO DO DNA CONTRA A FORMAÇÃO DE NEOPLASIAS**

São Paulo

2022

Gabriela D'Angelo Lopes de Antônio

**MECANISMOS EPIGENÉTICOS DO SULFORAFANO NA
MODULAÇÃO DO DNA CONTRA A FORMAÇÃO DE NEOPLASIAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Nutrição da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como
requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof (a). Dra. Celma Muniz
Martins

São Paulo

2022

A64m Antônio, Gabriela D'Angelo Lopes de.

Mecanismos epigenéticos do sulforafano na modulação do DNA contra a formação de neoplasias / Gabriela D'Angelo Lopes de Antônio. — São Paulo, 2022.

29 p.: il., color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Nutrição) — Universidade Santo Amaro, 2022.

Orientadora: Prof.^a Me.^a Dr.^a Celma Muniz Martins.

1. Nutrigenômica. 2. Sulforafano. 3. Mecanismo de ação.
I. Martins, Celma Muniz, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

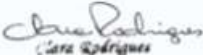
Gabriela D'Angelo Lopes de Antônio

**MECANISMOS EPIGENÉTICOS DO SULFORAFANO NA
MODULAÇÃO DO DNA CONTRA A FORMAÇÃO DE NEOPLASIAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Nutrição da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Nutrição. Orientadora: Prof.^a Dra Celma Muniz Martins

São Paulo, 14 de junho de 2022

Banca Examinadora



Clara Rodrigues
Nutricionista
CRN 3 - 5080

Prof.^a Ma. Clara Rodrigues



Jaqueline Leite
Nutricionista
CRN-31 44958

Prof.^a Jaqueline Leite

Conceito Final: 10

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer o apoio incondicional da minha família, especialmente a minha mãe que esteve em todos os momentos ao longo da graduação, sem falar de todas as oportunidades e educação que me proporcionaram, espero um dia poder retribuir tudo que eles me deram.

Outro agradecimento vale também a minha amiga Taísa, por ter me ajudado em tantos aspectos durante toda a faculdade, em diversas vezes, auxiliando na elaboração da estrutura dos trabalhos acadêmicos e na parceria conquistada em 4 anos de graduação.

Aos meus colegas de turma, devo agradecer as risadas, aprendizado e o amadurecimento ainda maior que eu adquiri perante as adversidades encontradas no curso.

E por fim, agradeço a todos os professores que participaram da minha formação durante a faculdade, pois passaram sua sabedoria, conhecimento e paciência durante essa jornada árdua que foi a graduação de nutrição.

RESUMO

Introdução: A nutrigenômica é uma área com raízes na biologia molecular e recentemente aprofundada na nutrição. A linha de estudo da nutrigenômica é entender qual o mecanismo da interação gene-nutriente, e quais são os efeitos causados por esses compostos na modulação do DNA. O sulforafano é um isotiocianato pertencente à família dos glicosinolatos, encontrado em altas concentrações em vegetais crucíferos e seu papel na modulação genica tem sido amplamente discutido. **Objetivo:** Identificar por meio de revisão da literatura o mecanismo de ação do sulforafano na modulação do DNA e sua ação protetora na formação da carcinogênese. **Metodologia:** Levantamento bibliográfico nas bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) e National Library of Medicine (PUBMED) nos anos de 2004 a 2022. **Resultados:** foram revisados e discutidos seis artigos sobre o tema. **Conclusão:** Os dados levantados neste trabalho mostram a importância do sulforafano na inibição da carcinogênese em seu estado inicial, intermediário e avançado, seu potente efeito anticancerígeno é capaz de cessar a proliferação celular, parar o ciclo celular, induzir vias apoptóticas e síntese de antioxidantes.

Palavras-chave: Nutrigenômica, sulforafano, fitoquímicos, brócolis, via Nrf2/Keap1, efeitos anticancerígenos, câncer.

ABSTRACT

Introduction: Nutrigenomics is an area with roots in molecular biology and recently deepened in nutrition. The line of study of nutrigenomics is to understand the mechanism of the gene-nutrient interaction, and what are the effects caused by these compounds in the modulation of DNA, Sulforaphane is a isothiocyanate belonging to the glucosinolate family, found in high concentration in cruciferous vegetables and its role in gene modulation has been widely discussed. **Objective:** To identify, through a literature review, the mechanism of action of sulforaphane in DNA modulation and its protective action in the formation of carcinogenesis. **Methodology:** Bibliographic survey in the databases of Latin American and Caribbean Literature on Health (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) and National Library of Medicine (PUBMED) from 2004 to 2022. **Results:** reviewed and discussed several articles on the topic. **Conclusion:** The data collected in this work show the importance of sulforaphane in the inhibition of carcinogenesis in its initial, intermediate and advanced stages, its potent anticancer effect is able to stop cell proliferation, stop the cell cycle, induce apoptotic pathways and synthesis of antioxidants.

Keywords: Nutrigenomics, sulforaphane, phytochemicals, broccoli, Nrf2/Keap1 pathway, anticancer effect, cancer.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Estrutura química do sulforafano	13
Figura 2: Biossíntese do sulforafano (SFN)	14
Figura 3: Degradação do Nrf2 em condições fisiológicas basais	16
Figura 4: Sinalização da via Nrf2/Keap1 em condições estressantes	17
Figura 5: Processo de formação de uma neoplasia	19

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	11
2.1 Objetivo geral	11
2.2 Objetivos específicos.....	11
3. METODOLOGIA	12
4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	13
4.1 Sulforafano (SFN).....	13
4.2 Fator Eritróide Nuclear Tipo 2 - Nrf2.....	15
4.3 Via de sinalização Nrf2/Keap1	15
4.4 Nrf2-Keap1 e SFN	17
4.5 Processo de carcinogênese.....	18
4.6 Efeitos anticancerígenos do SFN	20
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
6. CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS	26

1. INTRODUÇÃO

A nutrigenômica é um campo da ciência da saúde considerada emergente, por sua vez, é a próxima fronteira científica dos estudos nutricionais, a nível molecular, depois do sucesso do Projeto Genoma Humano (PGH) no mapeamento genético do DNA humano. Os princípios da nutrição pós-genoma, variam entre as disciplinas da biologia molecular, genética, medicina moderna, epigenética e nutrição molecular. Entretanto, o principal objetivo dessa recente ciência é a personalização das dietas com base no genótipo, além de buscar o entendimento da interação gene-nutriente e como isso afeta a saúde do indivíduo ^{1,2}.

Essa recente vertente da nutrição molecular, tem como foco a interação e a modulação da expressão dos genes dos indivíduos e como isso é alterado pelos compostos bioativos dos alimentos (CBA), a fim de proporcionar respostas individuais em relação a alimentos específicos. Um exemplo desse tipo de composto são os organossulfurados, como o sulforafano (SFN), possuindo efeitos quimiopreventivos e antineoplásicos impedindo a carcinogênese. As principais fontes dessa substância são encontradas principalmente nas brássicas, como o brócolis, a couve-flor e a couve-de-bruxelas ^{1,2}.

Embora o reino vegetal seja a fonte de milhares de fitoquímicos, pouco se sabe sobre a forma de como eles auxiliam na manutenção da saúde humana e principalmente daqueles associados aos mecanismos de defesa celular. À medida que a ciência da nutrigenômica evolui e nossa compreensão sobre as interações entre fitoquímicos e mecanismos citoprotetores cresce e a importância dos alimentos vegetais na saúde humana se torna mais clara ^{3,4,5}.

O valor dos vegetais crucíferos na prevenção do câncer está sendo amplamente avaliado nos últimos anos. Alguns estudos demonstraram que os brócolis fornece glucosinolatos, substância que possui um papel preventivo em diferentes tipos de cânceres primários, bem como em tumores secundários que geralmente são fatais. Os glucosinolatos são compostos que resultam nos isotiocionatos no organismo humano, estes recebem atenção especial por prevenir e

bloquear o ciclo celular e promover apoptose, conseqüentemente, impossibilitando o crescimento celular de diversos tumores ^{3,4,5}.

O SFN é uma das poderosas substâncias anticancerígenas que atuam aumentando os níveis de enzimas no fígado, que neutralizam os efeitos cancerígenos dos produtos químicos nos alimentos e no meio ambiente. Há evidências experimentais crescentes para apoiar a eficácia do SFN na regulação da prevenção e tratamento do câncer por meio de vários mecanismos diferentes.^{4,5}

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Demonstrar a ação do sulforafano na inibição e bloqueio da carcinogênese.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever os mecanismos epigenéticos envolvendo o sulforafano e sua atuação como fitoquímico.
- Contextualizar a importância do sulforafano, encontrado nas brássicas salientando seus efeitos preventivos e antineoplásicos que esse componente desempenha por meio da modulação gênica

3. METODOLOGIA

Este estudo constitui uma revisão bibliográfica de caráter descritivo e analítico. A coleta de dados foi realizada no período de agosto de 2021 a abril de 2022, e utilizou-se para a pesquisa as bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) e National Library of Medicine (PUBMED). Foi definido como critério de inclusão: artigos publicados entre os anos de 2004 e 2022. Outro critério a considerar diz respeito aos descritores em ciências da saúde. Foram incluídos neste estudo artigos que apresentassem descritores como: sulforafano, mecanismo de ação, glicosinolatos, modulação do DNA, nutrigenômica, Nrf2, Nrf2-Keap1, efeitos anticarcinogênicos do sulforafano e compostos bioativos dos alimentos (CBA).

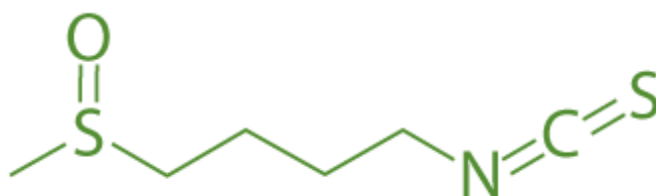
Para as pesquisas nas bases não foi limitado por idioma na tentativa de obter quantidade relevante de referencial teórico.

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Sulforafano (SFN)

O sulforafano é um composto organossulfurado, que por sua vez, são uma família de substâncias químicas, que possuem na sua composição química um ou mais átomos de enxofre. Esses grupos têm como característica a presença de um grupo enxofre funcional (N=C=S) ^{6,7}.

Figura 1: Estrutura química do sulforafano



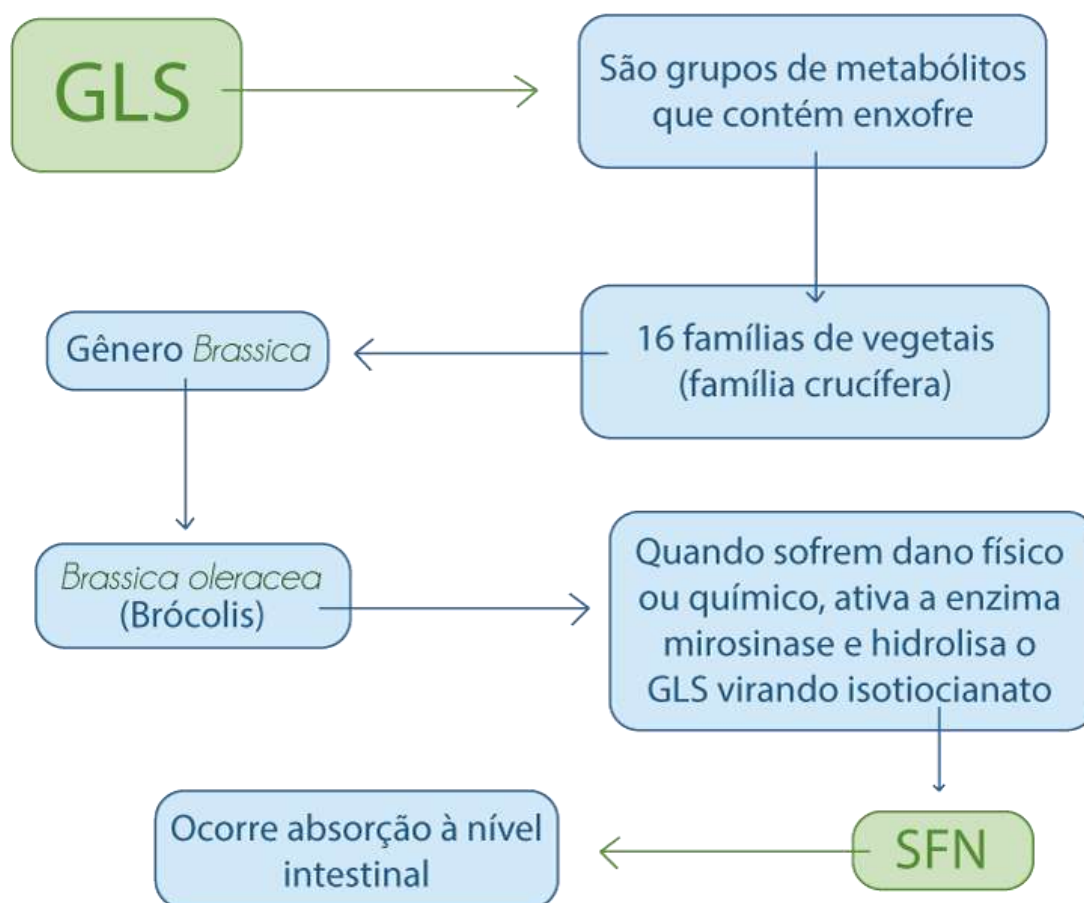
Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

O sulforafano é um glicosinolato, componente encontrado em uma grande variedade de vegetais crucíferos, sua quantidade depende do tipo de planta, idade, órgão da planta, clima, solo, tipo de cultivo e práticas agronômicas. A principal função do glicosinolato nas plantas é proporcionar defesa contra agentes patogênicos e insetos herbívoros. O glicosinolato mais abundante nos vegetais crucíferos, é a glicorafanina (GRR), com cerca de 90% do seu conteúdo encontrado principalmente nos brócolis, essa substância é essencial para que ocorra a transformação através de enzimas específicas em um intermediário instável, onde é realizada uma reorganização das suas estruturas para com que resulte na formação do sulforafano ativo, com alta permeabilidade de absorção intestinal, essa ação acontece no jejuno. O SFN é amplamente metabolizado pelo fígado e rim, onde é conjugado em SFN-GSH (sulforafano-glutationa) e SFN-NAC (sulforafano N-acetil cisteína), respectivamente, a excreção do SFN ocorre após seis horas ingestão.

Consequentemente, todos esses produtos formados são essenciais para efeitos biológicos importantes durante a interação do sulforafano e seus principais efeitos nas células do organismo humano ^{8,9,10}.

Os glicosinolatos são hidrolisados por enzimas mirosinases (que ficam armazenadas em compartimentos celulares conhecidos como células de mirosina), Essas substâncias podem ser liberadas pela planta em situações de estresse ou no momento do cozimento, congelamento ou na própria mastigação. Esse processo de hidrólise resulta em produtos chamados em isotiocianatos (ITC), as nitrilas simples e os tiocianatos ^{8,9,10}.

Figura 2: Biossíntese do sulforafano (SFN)



Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

4.2 Fator Eritróide Nuclear Tipo 2 - Nrf2

O Nrf2 foi descoberto em meados da década de 90, em pesquisas *in vivo* realizadas em camundongos, os resultados relataram evidências que o Nrf2 tem função reguladora na expressão de genes antioxidantes da fase II, os avanços das pesquisas envolvendo o Nrf2 foram intensas, proporcionando descobertas ainda mais satisfatórias no real papel do Nrf2, a nível molecular, fisiológico e patológico nos seres humanos ^{11,12,13}.

Inicialmente, o Nrf2 é um dos principais e mais importantes reguladores da resposta antioxidante do organismo, sendo responsável por induzir a transcrição e expressão de genes responsáveis pela produção de proteínas e enzimas antioxidantes. Entretanto, sua ação ocorre na expressão de diferentes genes moduladores, tais como, heme-oxigenase 1 (HO-1), superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), quinona oxidoreductase 1 (NQO1), glutathione peroxidase (GPx), tioredoxina (Trx), glutamato cisteína ligase (GCL), entre outros ^{11,12,13}.

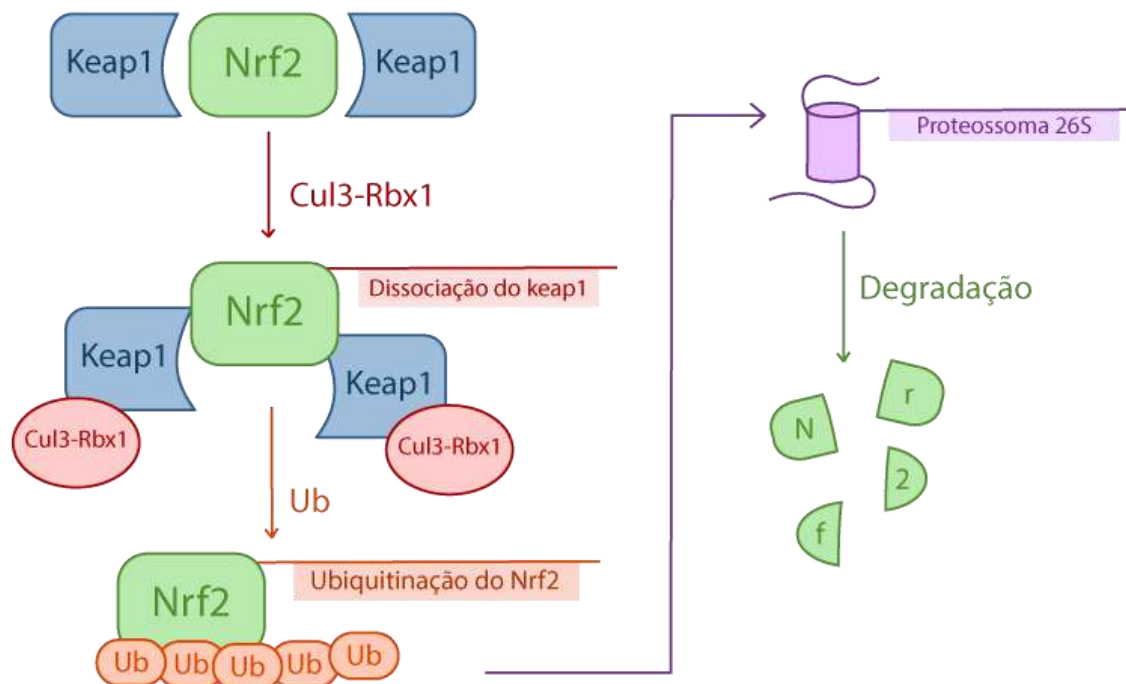
O Nrf2 não tem apenas ação em vias antioxidantes, ele é responsável pela expressão de mais de 200 genes importantes pelos processos celulares, como divisão e proliferação celular. Existem diversas evidências que a ativação do Nrf2 é capaz de inibir a carcinogênese, principalmente no início e progressão do câncer, o Nrf2 em condições fisiológicas, funciona como um agente protetor celular e metabólico, regulando a ativação e inativação de genes importantes na manutenção da homeostase ^{11,12,13}.

4.3 Via de sinalização Nrf2/Keap1

O Nrf2 é um importante fator de transcrição e modulação de genes, com resposta antioxidante na região promotora, desempenhando uma função de sensor de estresse oxidativo e resposta antioxidante celular protetora. Em condições fisiológicas basais o Nrf2 se localiza no citoplasma associado a duas proteínas Keap1 (*Kelch-like-ECH-associated-protein1*), sendo um inibidor natural e responsável pela

dissociação dessas proteínas ligadas ao Nrf2 citoplasmático. A Keap1 serve de intermediário da ligação do Nrf2 com o complexo Cul3-Rbx1 (*E3-ubiquitin ligase complex/Ring box protein 1*), responsável pela ubiquitinação desse fator no citoplasma, e posterior degradação proteossomal do Nrf2 ^{14,15}.

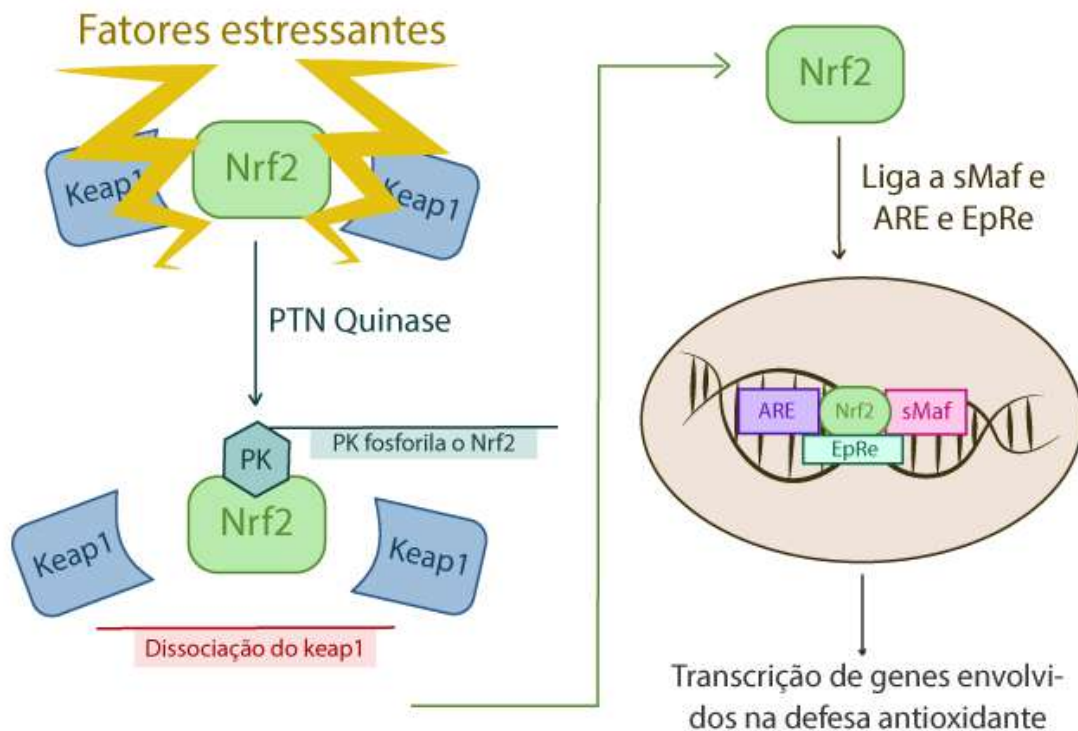
Figura 3: Degradação do Nrf2 em condições fisiológicas basais



Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

Quando ocorre estímulos que causa estresse oxidativo, como a presença de espécies reativas de oxigênio (EROs), fitoquímicos, entre outros fatores externos. A oxidação acontece em algumas partes do Keap1, causando um rearranjo conformacional da Keap1 e consequentemente a liberação da Nrf2, onde as moléculas livres adentram ao núcleo celular associando-se a proteínas denominadas de sMaf (*small musculoaponeurotic fibrosarcoma*), que por sua vez, se ligam ao elemento da resposta oxidante (ARE), ou ao elemento de resposta eletrofílica (EpRe), que estão localizados na região promotora dos genes-alvo, resultando no processo de transcrição para a indução de síntese de antioxidantes ^{14,15}.

Figura 4: Sinalização da via Nrf2/Keap1 em condições estressantes



Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

4.4 Nrf2-Keap1 e SFN

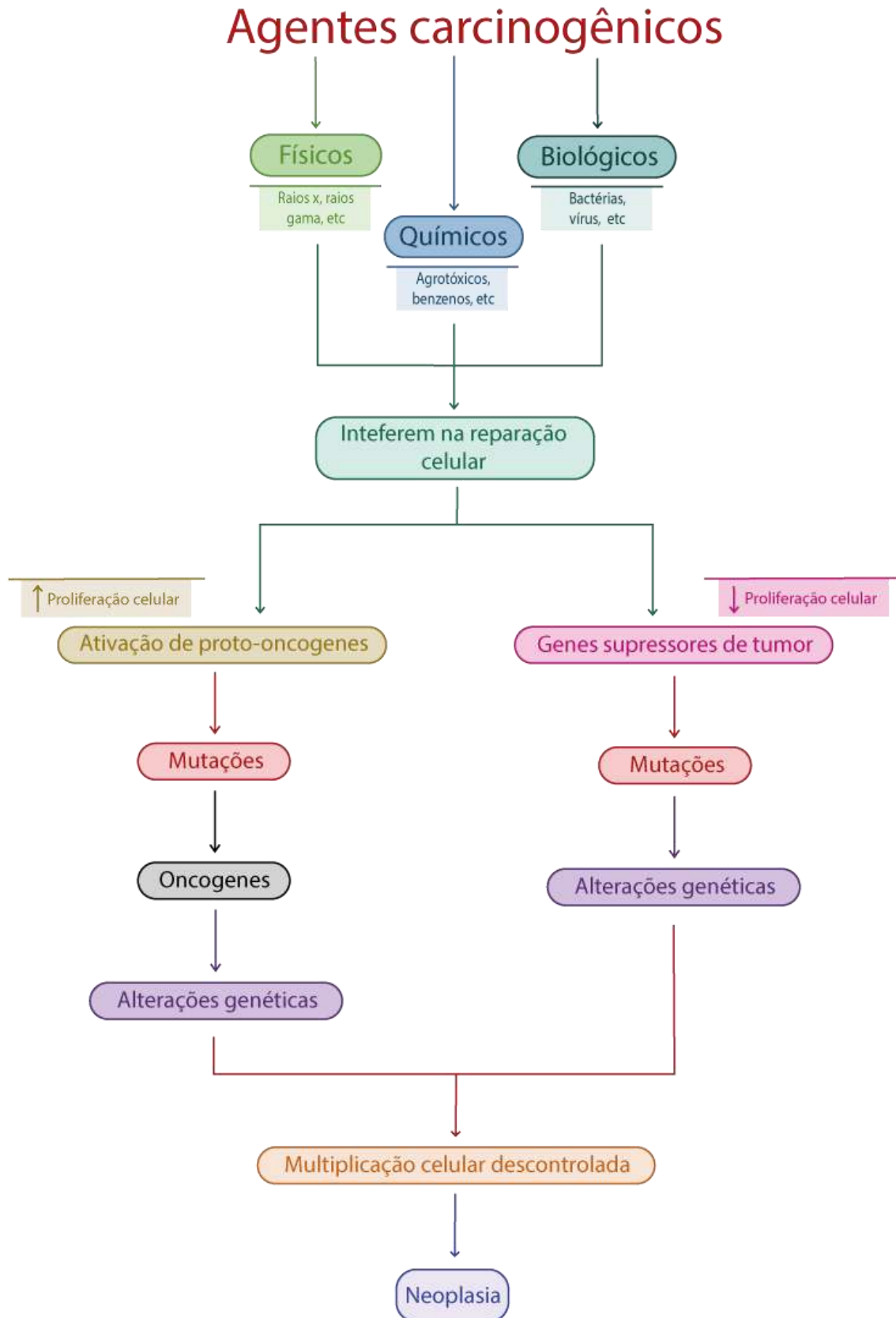
O Nrf2 é um dos mais importantes fatores de transcrição de genes envolvidos com a resposta antioxidante do organismo. Dessa maneira, quando ocorre o estresse oxidativo ou estresse positivo ocasionado por meio dos fitoquímicos, como o sulforafano, ocorre a liberação do Nrf2, sendo fosforilada por diferentes proteínas quinases, após isso, acontece a translocação do Nrf2 até o núcleo celular, que por sua vez, irá associar-se a proteína sMaf (*small musculoaponeurotic fibrosarcoma*). Esse heterodímero terá a capacidade de ligação ao elemento da resposta oxidante (ARE), e ao elemento de resposta eletrofílica (EpRe), ocasionando a produção de antioxidantes. Devido a esta reação o sulforafano, é considerado um potente indutor da resposta antioxidante, tendo uma interação direta com a via Keap-Nrf2, exercendo um papel fundamental na transcrição, ativação e translocação nuclear^{15,16}.

4.5 Processo de carcinogênese

Câncer é um termo utilizado para classificar um grupo de mais de 100 doenças relacionadas a mutações genéticas que acometem o DNA das células. Essas alterações moleculares levam à interrupção progressiva do crescimento e proliferação celular normal, por se multiplicarem de forma exacerbada e descontrolada. Dessa forma, sabe-se que uma célula cancerígena é formada a partir de sucessivos erros nas etapas de divisão e diferenciação celular, acarretando instabilidade genômica e conseqüentemente no aparecimento de uma neoplasia ^{15,16}.

A formação de uma neoplasia é caracterizada por sucessivos erros na reparação celular que ocorrem durante a duplicação do DNA, no núcleo da célula. Os genes responsáveis pela proliferação celular são denominados proto-oncogenes, caso ocorra uma mutação nesses genes, eles se transformam em oncogenes, resultando no aparecimento de um tumor. No entanto existe um outro grupo de genes chamados de genes supressores de tumor, responsáveis pela produção de fatores proteicos que inibem a multiplicação celular, chamada de morte celular programada ou apoptose, dessa maneira, quando há ausência desses fatores pode ocasionar o desenvolvimento de uma neoplasia ^{15,16}.

Figura 5: Processo de formação de uma neoplasia



Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

4.6 Efeitos anticancerígenos do SFN

O Sulforafano possui efeitos importantes na desintoxicação na fase II do organismo por meio da ativação da expressão de genes para a produção de antioxidantes, exercendo um papel citoprotetor na formação de neoplasias, por atuar na divisão celular, especificamente no ciclo celular, induzindo a parada em todas as suas fases. Vale salientar, que os efeitos anticancerígenos do SFN no ciclo celular acontecem em diversos tipos de tumores. Em diferentes estudos^{17,18,19} foram encontrados dados em relação da atuação do SFN no ciclo celular, em câncer de cólon, ocorreu a interrupção na fase G₀/G₁, em células tumorais malignas localizadas no fígado a pausa acontece no G₁/S, G₂/M em câncer cervical, G₂/M em câncer de ovário, entre outros. Portanto, a parada G₂/M é a mais frequentemente induzida pelo sulforafano^{18,19}

O sulforafano tem capacidade de modular e induzir o mecanismo de apoptose celular, tanto a via extrínseca quanto a intrínseca, ambas são responsáveis por recrutar e ativar uma cascata de proteases chamadas caspases, que estão diretamente envolvidas com a execução da morte celular programada. O SFN age na supressão de células cancerosas a partir da ativação de marcadores pró-apoptóticos para a realização da apoptose celular e impedindo o início da formação de um tumor^{18,19}.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados 6 artigos científicos, sendo 5 ensaios *in vitro* e 1 de revisão sistemática.

Destacam-se nos estudos a utilização de células cancerígenas de diversos tipos de tecidos (mama, próstata, cólon, tireóide, etc), sendo submetidas a concentrações significativas de sulforafano, onde foram observados os efeitos anticancerígenos deste fitoquímico.

Segue abaixo na tabela, com os artigos científicos separados em ordem numérica de publicação:

Tabela 1: Caracterização de estudos selecionados sobre os efeitos anticancerígenos do sulforafano

Título	Autoria	Objetivo	Método	Conclusão
Sulforaphane enhances the anticancer activity of taxanes against triple negative breast cancer by killing cancer stem cells	Burnett <i>et al.</i> ²⁰	Avaliar os efeitos do SFN com a utilização de taxanos (placlitaxel ou docetaxel) para verificar se há inibição da proliferação celular no TNBC	Estudo feito com dois tipos de linhagens celulares de câncer de mama humano (SUM149 e SUM159)	Os resultados demonstraram que o SFN (2,5 e 5 μ M) em combinação com paclitaxel (2,5- 10 nM) ou docetaxel (1-10 nM), inibem significativamente o crescimento tumoral do câncer de mama inicial ou avançado

<p>Sulforaphane inhibits thyroid cancer cell growth and invasiveness through the reactive oxygen species-dependent pathway</p>	<p>Wang <i>et al.</i>²¹</p>	<p>Avaliar os efeitos do SFN na proliferação celular em células de câncer de tireoide</p>	<p>Estudo feito com linhagens celulares de câncer de tireoide humano (8305C, IHH4, FTC133, BCPAP, TPC1 e K1)</p>	<p>Os resultados demonstraram que o SFN com dosagens variando entre 10,8 e 59,6 μM foi capaz de inibir significativamente a proliferação celular em linhagens celulares de câncer de tireoide</p>
<p>Sulforaphane induces caspase-mediated apoptosis in cultured PC-3 human prostate cancer cells and retards growth of PC-3 xenografts in vivo</p>	<p>Singh <i>et al.</i>²²</p>	<p>Avaliar os efeitos do SFN na indução da apoptose mediada por caspases em células de câncer de próstata</p>	<p>Estudo feito com linhagens celulares de câncer de próstata humano (PC-3)</p>	<p>Os resultados demonstraram que o SFN em dosagens de 20 e 40μM foram capazes de induzir a apoptose celular em células PC-3</p>
<p>Sulforaphane suppresses carcinogenesis of colorectal cancer through the ERK/Nrf2-UDP glucuronosyltransferase 1A metabolic axis activation</p>	<p>Hao <i>et al.</i>²³</p>	<p>Avaliar o mecanismo de ação do SFN sobre a enzima UGT1A do metabolismo da fase II em células do câncer de cólon</p>	<p>Estudo feito com linhagens celulares de câncer de cólon (HT-29 e SW480)</p>	<p>Os resultados demonstraram que o SFN em diversas concentrações (0, 10, 15 e 20 μM) foi capaz de ativar a expressão da UGT1A e do Nrf2, resultando na inibição da proliferação celular em células do câncer de cólon</p>
<p>Sulforaphane as a promising molecule for fighting cancer</p>	<p>Fimognari <i>et al.</i>²⁴</p>	<p>Apresentar revisão sobre os efeitos do SFN em diferentes fases do processo carcinogênico</p>	<p>Revisão bibliográfica sistematizada acerca das propriedades antitumorais potentes do SFN contra a</p>	<p>Os resultados encontrados em diversos estudos relatados na revisão bibliográfica, demonstraram</p>

			formação de câncer em seus estágios iniciais, intermediários e tardios	que o SFN atua como um poderoso agente modulador nos diversos estágios do câncer (iniciação, apoptose, proliferação celular, ciclo celular, entre outros)
D,L-Sulforaphane Induces ROS-Dependent Apoptosis in Human Gliomablastoma Cells by Inactivating STAT3 Signaling Pathway	Miao et al. ²⁵	Avaliar os efeitos anticancerígenos do SFN contra células GBM através da inativação da sinalização STAT3 mediada por ROS	Estudo feito com duas linhagens celulares de Glioblastoma multiforme (GBM) clássicas (U251 e U87)	Os resultados encontrados indicaram que que os níveis elevados de ROS intracelulares induzidos pelo SFN, contribuem para a indução da apoptose em células GBM

Por meio da análise realizada nos artigos selecionados, constatou-se que o SFN em concentrações variadas tem um papel crucial no impedimento da formação de diversos tipos de cânceres. Segundo Burnett *et al*²⁰ a utilização de taxanos para tratamento quimioterápico em combinação com SFN foram capazes de inibir a proliferação celular do câncer de mama triplo-negativo (TNBC).

Diversos estudos relataram os efeitos anticancerígenos do SFN, o que reforça os achados no trabalho Wang *et al*²¹ em que foi utilizado as concentrações de 10,8 e 59,8 μM de SFN, e seus resultados demonstraram que as células cancerígenas eram sensíveis a esses valores, ocasionando a parada do ciclo celular na fase G₂/M.

Outro resultado obtido, segundo Singh *et al*²² no qual linhagens celulares de câncer de próstata PC-3 foram tratadas com SFN na concentração de 20 e 40 μM , foi na indução de caspases 3, 8 e consequente aumento na expressão de genes pró-apoptóticos e diminuição de fatores anti-apoptóticos.

A literatura mostra que os dados achados a respeito do consumo de brócolis em variadas quantidades têm se mostrado promissor em diferentes parâmetros moleculares, seja pela produção de agentes antioxidantes, parada do ciclo celular, inibição de histonas desacetilases (HDAC), além de bloquear a angiogênese e formação de metástases.²⁶

Em relação às defesas antioxidantes, Xie *et al*²⁷ e Shan *et al*²⁸, enfatizaram que as Espécies Reativas de Oxigênio (ROS), promoveram ação antitumorogênica, causando morte celular induzida pelo estresse oxidativo. Sendo assim, o SFN regula positivamente os níveis de ROS em células de câncer de bexiga e é capaz de induzir e modificar a via apoptótica intrínseca. Estudos mostrados por Park *et al*²⁹, relataram que a apoptose induzida pelo SFN em linhagens celulares de câncer de bexiga humano, ocorre através de uma via dependente de ROS e está ligada a ativação das caspases 8 e 9, determinando que há influência direta entre as vias apoptóticas intrínsecas e extrínsecas.

Em um estudo recente, Greco *et al*³⁰ investigaram novos mecanismos de ação do SFN capazes de induzir vias de morte celular não apoptóticas em células leucêmicas. Em seus achados, descobriram que o SFN em concentrações de 50 µM, desencadeou a ferroptose (via não apoptótica de morte celular dependente de ferro), através da depleção da glutathiona reduzida (GSH), e pelo acúmulo intracelular de peróxidos lipídicos.

Essa nova descoberta abre caminhos ainda mais amplos do potencial poder antitumoral desse fitoquímico no organismo humano.

6. CONCLUSÃO

Diante dos dados expostos na revisão bibliográfica desse trabalho, conclui-se que o SFN foi capaz de modular todos os parâmetros moleculares. Nesse contexto, o fitoquímico se torna um poderoso agente anticancerígeno em diversificadas linhagens celulares de tumores, independentemente das concentrações utilizadas. Não foram encontrados efeitos colaterais do SFN em relação aos tratamentos convencionais utilizando quimioterápicos, tornando-o um candidato valoroso para terapia tumoral de suporte.

A partir dessa análise, as evidências relatadas acerca das propriedades quimiopreventivas do SFN, permite entender que o consumo regular de brócolis fornece estratégias nutricionais importantes sobre a aplicabilidade clínica em pacientes com câncer.

REFERÊNCIAS

1. L Kathleen Mahan, Janice LR. Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 14º Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2018.
2. Cominetti C, Marcelo, MR, Maria A. Genômica nutricional: dos fundamentos à nutrição molecular. 1º Ed. Barueri, SP: Manole, 2017.
3. Houghton CA, Fassett RG, Coombes JF. Sulforaphane and other nutrigenomic Nrf2 activors: can the clinician's expactation be matched by the reality?. [internet], 2016 [acesso em 17 mai 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26881038/>.
4. Nandini DB, Rao RS, Deepak BS, Reddy PB. Sulforaphane in broccoli: The green chemoprevention!! Rolein câncer prevention and therapy. [internet], 2020 [acesso em 18 mai 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33456268/#:~:text=Presently%2C%20there%20is%20growing%20evidence,urinary%20bladder%20and%20oral%20cancers.>
5. Jiang X, Liu Y, Ma L, Ji R, Qu Y, Xin Y, Lv G. Chemopreventive activity of sulforaphane. [internet], 2018 [acesso em 18 mai 2022]. Disponpivel em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30254420/#:~:text=Over%20the%20years%2C%20sulforaphane%20\(SFN,apoptosis%20in%20various%20cancer%20cells.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30254420/#:~:text=Over%20the%20years%2C%20sulforaphane%20(SFN,apoptosis%20in%20various%20cancer%20cells.)
6. Valério SH. Glicosinolatos: Estrutura química, mecanismo de ativação enzimática e atividade biológica. [internet], 2017 [acesso em 04 abr 2022]. Disponível em: https://www.ufsj.edu.br/porta2-repositorio/File/coqui/TCC/Monografia-TCC-Shirley_H_Valerio-20171.pdf.
7. Santos WS. A influência do Sulforafano, um inibidor de histonas desacetilases, sobre a instabilidade genômica e mecanismos epigenéticos em linhagens celulares humanas. [internet], 2019 [acesso em 04 abr 2022]. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60134/tde-24052019-145414/pt-br.php>.
8. Conzatti A. Evidências clínicas e moleculares do consumo de brócolis, glicorafanina e sulforafano em humanos. [internet], 2013 [acesso em 04 abr 2022]. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/86421/000910221.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
9. Corssac G. Efeitos do sulforafano em parâmetros de estresse oxidativo em cultura de cardimiócitos adultos. [internet], 2017 [acesso em 14 abr 2022]. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/165287>.

10. Wu S, Lu H, Bai Y. Nrf2 in cancers: A double-edged sword. [internet], 2019 [acesso em 21 abr 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6536957/#:~:text=Nrf2%20promotes%20cancer%20cell%20growth,%2C%20antioxidant%20defense%20function%2C%20etc.>
11. Hahn GF, Oliveira JR, Bock PM. O papel do Fator Nuclear Eritróide 2 relacionado ao Fator 2 (NRF2) no *Diabetes Mellitus*. [internet], 2017 [acesso em 21 abr 2022]. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/73884#:~:text=Neste%20contexto%2C%20o%20fator%20nuclear,da%20homeostase%20e%20sobrevivência%20celular.>
12. Huang Y, Li W, Su ZW, Kong ANT. The complexity of the Nrf2 pathway: Beyond The antioxidant response. [internet], 2015 [acesso em 22 abr 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4785809/>.
13. Oliveira RS, Silva WM, Prati WJ, Rufino PCH, Veiga RP, Santana F, Bassoli, Silva FC. Ação quimiopreventiva dos fitoquímicos por meio da regulação do Fator de Transcrição Nrf2: Revisão integrativa da literatura. [internet], 2022 [acesso em 22 abr 2022]. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/428/559>.
14. Vauduchova A, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Isothiocyanate from Broccoli, Sulforaphane, and Its Properties. [internet], 2018 [acesso em 28 abr 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30372361/>.
15. Márquez RS, Aguilar AA, Diazguerrero, Chondrogianni N, Königsberg M. Sulforaphane – role in aging and neurodegeneration. [internet], 2019 [acesso em 28 abr 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6885086/>.
16. Instituto Nacional do Câncer [internet]. Como surge o câncer ? [acesso em 29 abr 2022]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer>.
17. Teixeira, M. Explicação diversa para a origem do câncer, com foco nos cromossomos, e não nos genes, ganha corpo no establishment científico. [internet]. 2007 [acesso em 08 mai 2022]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlpf/a/WbCQ89Ccx4zpsm7StH86j9b/?lang=pt>.
18. Kim BG, Fujita T, Stankovic MK, Welling DB, Moon IS, Choi JY, Yun J, Kang JS, Lee JD. Sulforaphane, a natural componente of Broccoli, inhibits vestibular schwannoma growth in vitro and in vivo. [internet], 2016 [acesso em 08 mai 2022] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27805058/>.

19. Wang L, Tian Z, Yang Q, Li H, Guan H, Shi B, Hou P, Ji M. Sulforaphane as a promising molecule for fighting cancer. [internet], 2006 [acesso em 11 mai 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17134937/>.
20. Burnett JP, Lim G, Li Y, Shah RB, Lim B, Paholak HJ, McDermott SP, Sun L, Tsume Y, Bai S, Wicha MS, Sun D, Zhang T. Sulforaphane enhances the anticancer activity of taxanes against triple negative breast cancer by killing cancer stem cells. [internet], 2017 [acesso em 14 mai 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28254410/>.
21. Wang L, Tian Z, Yang Q, Li H, Guan H, Shi B, Hou P, Ji M. Sulforaphane inhibits thyroid cancer cell growth and invasiveness through the reactive oxygen species-dependent pathway. [internet], 2015 [acesso em 14 mai 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26312762/>.
22. Singh AV, Xiao D, Lew KL, Dhir R, Singh SV. Sulforaphane induces caspase-mediated apoptosis in cultured PC-3 human prostate cancer cells and retards growth of PC-3 xenografts in vivo. [internet], 2004 [acesso em 14 mai 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14514658/>.
23. Hao Q, Wang M, Sun NX, Zhu C, Lin YM, Li C, Liu F, Zhu WW. Sulforaphane suppresses carcinogenesis of colorectal cancer through the ERK/Nrf2-UDP glucuronosyltransferase 1A metabolic axis activation. [internet], 2020 [acesso em 14 mai 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7057772/>.
24. Fimognari C, Hrelia P. Sulforaphane as a promising molecule for fighting cancer. [internet], 2006 [acesso em 14 mai 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17134937/>.
25. Miao Z, Yu F, Ren Y, Yang J. D,L-Sulforaphane Induces ROS-Dependent Apoptosis in Human Gliomablastoma Cells by Inactivating STAT3 Signaling Pathway [internet], 2017 [acesso em 15 mai 2022], Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5297707/>.
26. Wang Y, Mandal AK, Son YO, Pratheeshkumar, Wise JTF, Wang L, Zhang Z, Shi X, Chen Z. Roles of ROS, Nrf2, and Autophagy in Cadmium-Carcinogenesis and Its Prevention by Sulforaphane. [internet], 2018 [acesso em 16 mai 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6281793/>.
27. Xie H, Chun FKH, Rutz J, Blaheta RA. Sulforaphane Impact on Reactive Oxygen Species (ROS) in Bladder Carcinoma. [internet], 2021 [acesso em 18 mai 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8197880/>.

28. Shan Y, Zhang L, Bao Y, Li B, He C, Gao M, Feng X, Xu W, Zhang X, Wang S. Epithelial-mesenchymal transition, a novel target of sulforaphane via COX-2/MMP2, 9/Snail, ZEB1 and miR-200c/ZEB1 pathways in human bladder cancer cells. [internet], 2013 [acesso em 18 mai 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23159064/>.
29. Park HS, Han MH, Kim GY, Moon SK, Kim WJ, Hwang HJ, Park KY, Choi YH. Sulforaphane induces reactive oxygen species-mediated mitotic arrest and subsequent apoptosis in human bladder cancer 5637 cells. [internet], 2014 [acesso em 19 mai 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24296129/>.
30. Grecco G, Schenekenburger, Catanzero E, Turrini E, Ferrini F, Sestili F, Diederich M, Fimognari C. Discovery of Sulforaphane as an Inducer of Ferroptosis in U-937 Leukemia Cells: Expanding Its Anticancer Potential. [internet], 2014 [acesso em 20 mai 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35008240/>.