



Ação anticarcinogênica dos flavonoides

Renata Linhares Ferreira

Nutricionista CRN4 – 11100077

Mestranda em alimentos e Nutrição

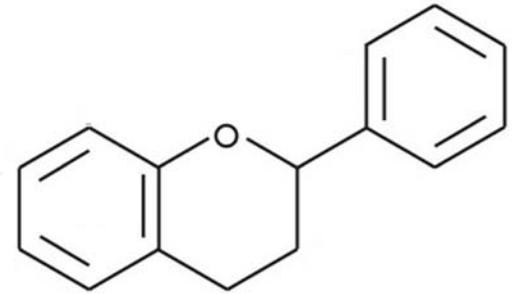
Flavonoides

✓ O que são?

- São metabólitos secundários de plantas, definidos quimicamente como substâncias compostas por uma estrutura comum de fenil-cromona ($C_6-C_3-C_6$).

✓ Classificação

- Mais de cinco mil compostos flavonóides;
- Suas estruturas químicas, variam especialmente com relação ao grau de oxidação do anel C e **substituições** em uma ou mais hidroxilas, inclusive derivados (tabela).



Estrutura geral de uma molécula de flavonoide

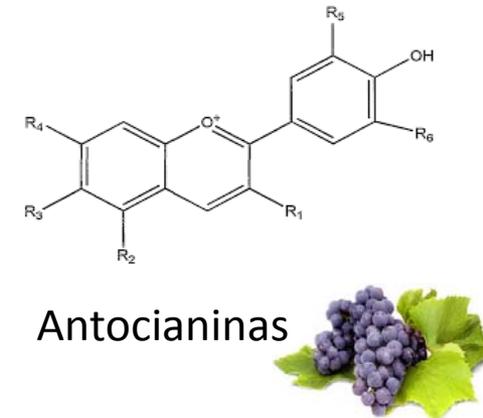
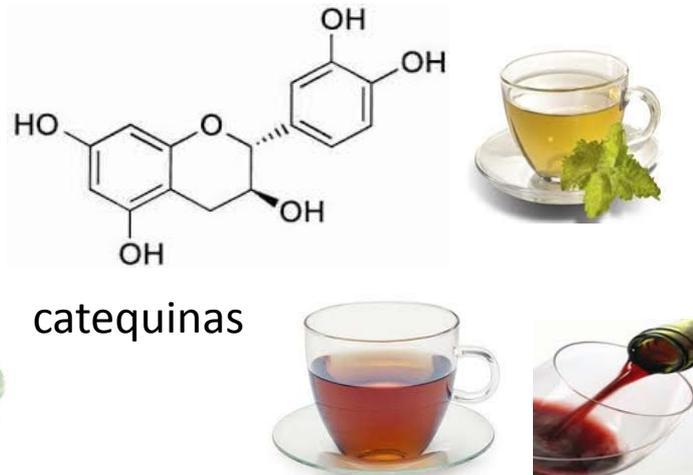
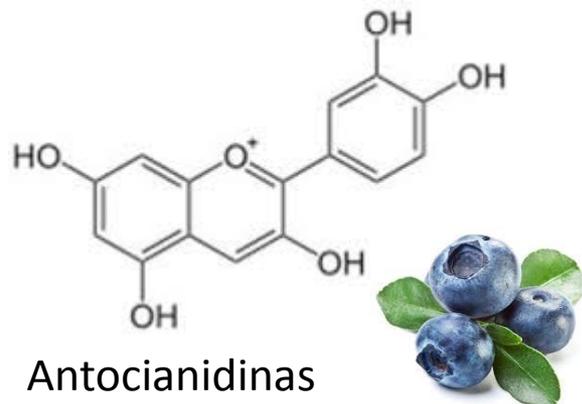
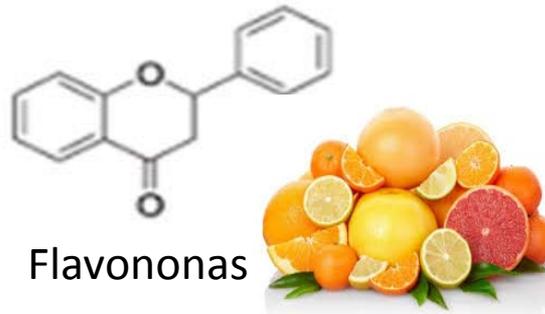
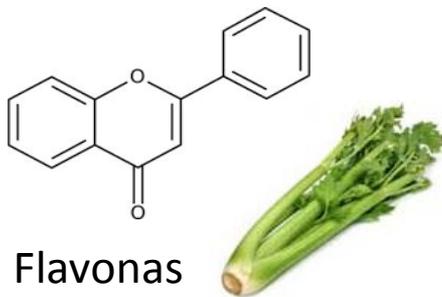
Estrutura química de determinados flavonoides encontrados em plantas.

Fórmula estrutural	Flavonoides representativos	Substituições					
		5	6	7	3'	4'	5'
Flavonona	Eriodictiol	OH	H	OH	OH	OH	H
	Hesperitina	OH	H	OH	OH	OMe	H
	Naringenina	OH	H	OH	H	OH	H
Flavanol	Catequina	OH	H	OH	OH	OH	H
	Galocatequina	OH	H	OH	OH	OH	OH
Flavona	Apigenina	OH	H	OH	H	OH	H
	Crisina	H	H	OH	H	H	H
	Luteolina	OH	H	OH	OH	OH	H
Flavonol	Quempferol	OH	H	OH	H	OH	H
	Miricetina	OH	H	OH	OH	OH	OH
	Quercetina	OH	H	OH	OH	OH	H
Flavononol	Taxifolina	OH	H	OH	OH	OH	H
Isoflavona	Daidzeína	H	H	OH	H	OH	H
	Genisteína	OH	H	OH	H	OH	H
	Gliciteína	OH	OMe	OH	H	OH	H
	Formonocetina	H	H	OH	H	OMe	H

Flavonoides

- Flavonoides mais comuns: quercetina, quemperol e miricetina.

✓ **Origem:** Reino vegetal



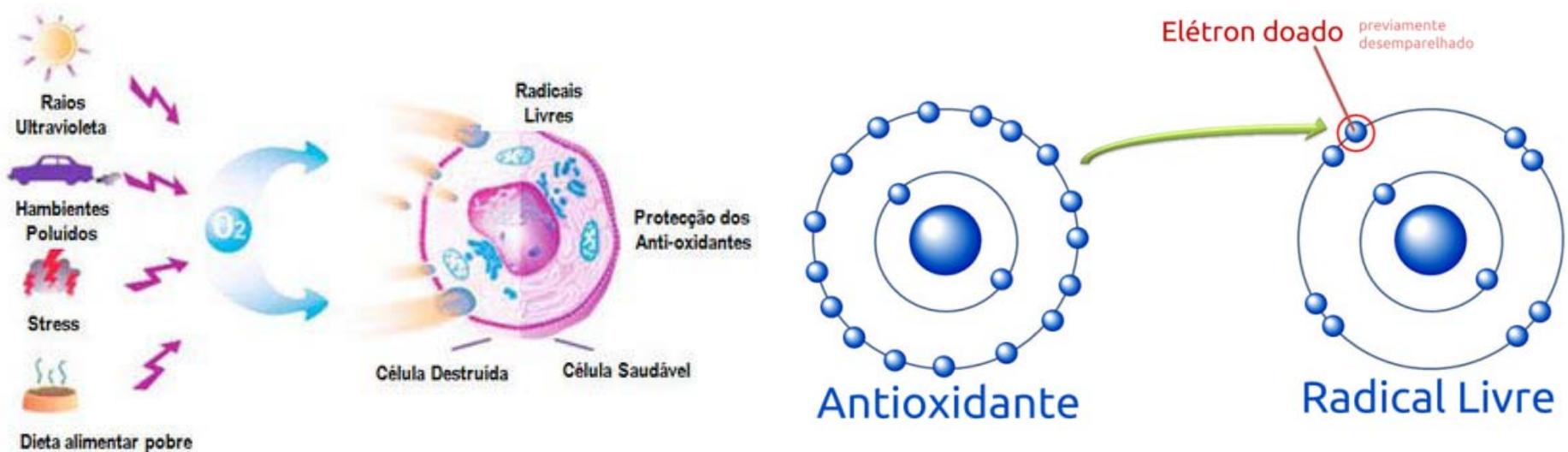
Flavonoides

✓ Ação biológica

➤ Antioxidante

Neutralização de radicais livres (EROs e ERNs)

Anti-inflamatório, regulação hormonal, anti-alérgica, **anti-carcinogênica**, anti-trombótica e cardioprotetora.



Ação anticarcinogênica dos flavonoides

- ✓ Associação entre **elevado consumo de frutas e vegetais** e **baixa incidência de câncer**.

Pulmão, da mama,
do aparelho
reprodutor feminino
e do trago
gastrointestinal.

✓ Mecanismos de ação:

❖ Regulação enzimática:

- Atuação em enzimas envolvidas na formação de carcinógenos :
- inibição do **citocromo p450** e **enzimas da família CYP1A** (Marchand, 2002; Birt, 2001).



**ESTÃO ENVOLVIDOS: QUERCETINA,
QUEMPFEROL, GALANGINA,
FLAVONA APIGENINA.**

Enzima **CYP3A4** – quercetina e naringenina promovem efeito supressor (marchand, 2002)

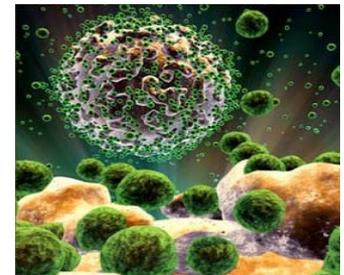
Ação anticarcinogênica dos flavonoides

- citocromo p450 e enzimas da família CYP1A → Ativação de hidrocarbonetos policíclicos e aminas heterocíclicas.

❖ Atividade antioxidante – remoção efetiva de varias moléculas oxidantes, como espécies reativas de oxigênio, que estão envolvidos em danos no DNA e consequente promoção de tumores.

- Neutralização de EROs produzidos por células fagocíticas após processos infecciosos.

- Ativação da imunidade humoral, a secreção de interleucina 2 e 3 e ativação de linfócitos.

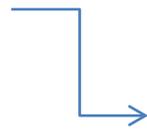


Linfócito B

Ação anticarcinogênica dos flavonoides

❖ Atividade anti-inflamatória :

- Inibição da ciclo-oxigenase (COX -2) e indução do aumento da atividade da enzima oxido nítrico sintase.



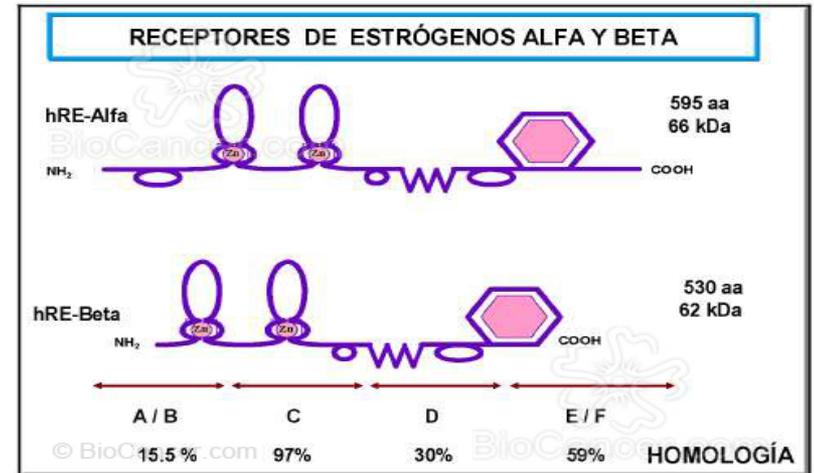
Quercetina, apigenina e catequinas provenientes de chás.

- Inflamações crônicas estão relacionadas com a etiologia de grande número de cânceres: **Inibidores da COX- 2** estão sendo pesquisados como **agentes quimioprotetores** contra o **cancêr de cólon** (Marchand, 2002; Yang, 2001).

Ação anticarcinogênica dos flavonoides

❖ Regulação hormonal

- Fitoestrógenos (flavonoides) - não são estrógenos esteroides, mas tem alta afinidade para se ligar a receptores de estrogênios do tipo α e β , especialmente os betarreceptores (ER_{β}).

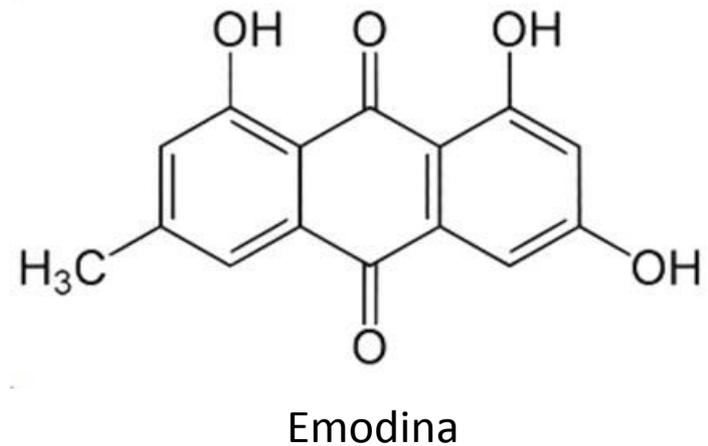
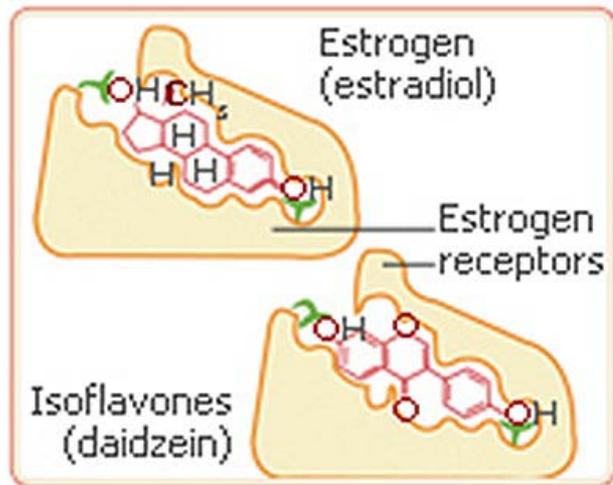


- Isoflavonas têm sido aplicadas como terapia de reposição hormonal (Dornstauder et al., 2001).

Ação anticarcinogênica dos flavonoides

❖ Regulação hormonal

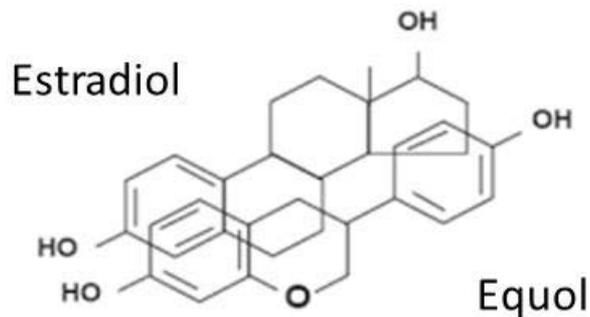
- Isoflavonoides podem se ligar a receptores de estrogênio exercendo atividade cardioprotetora (Vicent et al., 2001).
- Estruturas de isoflavonas como a 2 e 6 hidroxil em 2,6-di-hidroxi-antraquinona, como a emodina, tem muita afinidade de com receptores de estrogênio (Matsuda, 2001).



Ação anticarcinogênica dos flavonoides

❖ Regulação hormonal

- Propriedades estrogênicas → **Isoflavonas.**



Maior relação com ação protetora contra o câncer de mama e de próstata (Marchand, 2002; Yang, 2001).

- Ligação e competição a receptores de estrogênio.

- Propriedades antiestrogênicas → **Isoflavonoides** e quercetina.

- Baixa capacidade de se ligar a receptores de estrogênio (Wang et al., 1995)

- Ação anticarcinogênica via mecanismo antiestrogênico (Wang et al., 1995)

Ação anticarcinogênica dos flavonoides

❖ Regulação hormonal

Ligação de isoflavonas a receptores estrogênicos.



Participação no controle de retroalimentação no eixo gonadal, no hipotálamo e na hipófise.

- Comparações entre estrógenos e fito estrógenos mostram que os estrógenos estimulam o crescimento de muitos cânceres de mama; já os fito-estrógenos (genistina e quercetina) induzem uma regulação de ligação entre estrógeno e receptor proporcional a síntese do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) (Maggiolini et al., 2001).
- Em concentrações suficientes para atividade transcrição, os flavonoides estimulam a proliferação de receptor beta dependente da linhagem celular (Maggiogli et al., 2001)

Ação anticarcinogênica dos flavonoides

❖ Regulação hormonal

Ligação da genisteína ao receptor estrogênico



Redução da produção do fator de crescimento epidérmico (EGF, do inglês epidermal growth factor) em células humanas de mama.

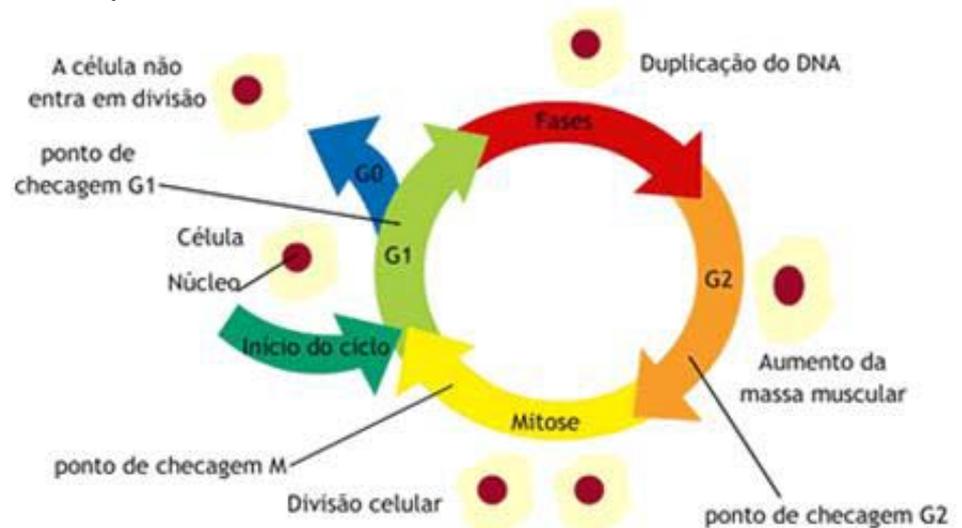
- Fitoestrógenos inibem enzimas **sulfotransferases**, que atuam induzindo a sulfatação de estrógenos naturais \longrightarrow esteroides sulfatados são responsáveis pela ativação de alguns pró-carcinógenos em câncer de mama em mulheres na pós-menopausa.
- O efeito de fito-estrógenos na dieta (genisteína e a daiseína) reduz o risco de câncer de mama e leva a uma configuração ótima, induzindo a trans-ativação em hélice do receptor beta de estrógenos (Wiseman & Duffy, 2001).

Ação anticarcinogênica dos flavonoides

❖ Atividade antiproliferativa:

- Proliferação desregulada aumenta a suscetibilidade à neoplasia.
- **Prevenção do câncer** – inibição, reversão ou retardamento da hiper-proliferação celular.
- Inibição do ciclo celular e indução à apoptose.
- Flavonoides e isoflavonoides como inibidores da proliferação celular em linhagens de células tumorais humanas (Hirano et al., 1994; Fotsis et al., 1997; Booth et al., 1999).
- Influência dos flavonoides nas fases G1/S e G2/S

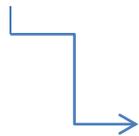
do ciclo celular, em linhagens de culturas de células (Zhou et al., 1998; Traganos et al., 1992; Wang et al., 2000).



Ação anticarcinogênica dos flavonoides

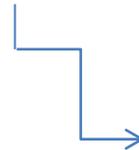
❖ Atividade antiproliferativa:

- Inibição do ciclo celular e indução da apoptose por mecanismos dependentes do gene p-53.



Apigenina e luteolina e
quercetina
(Marchand, 2002; Yang, 2001).

- Inibição da atividade da enzima proteína **tirosinocinase** que está envolvida na proliferação celular.

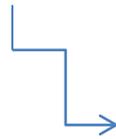


Genisteína e quercetina
(Marchand, 2002; Yang, 2001).

Ação anticarcinogênica dos flavonoides

❖ Evidências científicas:

- Kobayashi et al., pesquisaram os efeitos da genisteína retardando a fase G_2 do ciclo celular, e provocando supressão da expansão da ciclina B. A genisteína induz a secreção do gene p-21 Inibidor da ciclinacinase dependente e não dependente da ativação do gene p-53.



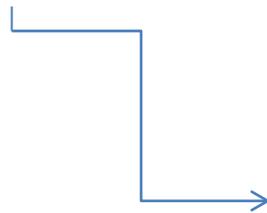
Apigenina e luteolina aumentam os níveis do gene p-21. **A quercetina não tem o mesmo efeito.**

- A apigenina, induziu a produção do gene p-21 através da rota dependente do gene p-53 , Mas a luteolina produz esse gene independentemente do gene p-53. esses resultados sugerem que os flavonoides são potentes reguladores da ciclina B e progressão do ciclo celular para o gene p-21 tem um papel na prevenção da carcinogênese (Kobayashi et al., 2002).

Ação anticarcinogênica dos flavonoides

❖ Evidências científicas:

- Pesquisas com flavonoides prenilados, em que se utilizaram linhagens de células cancerígenas, mostraram bons resultados em células MCF-7 (câncer de pulmão), HI-29 (câncer de cólon) e A-2780 (câncer ovariano). Observou-se que concentrações de $10\mu\text{M}$ de flavonoides foram citotóxicas nas três linhagens citadas (Wang et al., 2002).



A flavona, isoxantohumol, a 6-prenilnaringenina e a 8-prenilnaringenina inibem a síntese de DNA em linhagens de células MCF-7 (câncer de pulmão) e o crescimento de células tumorais.

Ação anticarcinogênica dos flavonoides

❖ Evidências científicas:

- Genisteína e outros fito-estrógenos exercem um efeito bifásico na proliferação e morte celular (Le Bail et al., 1998; Wang et al., 1997; So et al., 1997; Peterson et al., 1991)

- As propriedades estrogênicas e antiestrogênicas de fitoestrógenos podem exercer a regulação das fases de proliferação e citotoxicidade celular respectivamente (Lowe & A.W.lin, 2000). Todavia pesquisas mais recentes sugerem que somente a fase proliferativa e dependente do receptor de hormônio (Maggiolini et al., 2001).

- Estudos in vitro, utilizando-se linhagens de câncer de próstata, observou-se que a genisteína induziu o ciclo celular G2/M, aumentando a p21 e inibindo a expressão de ciclina B (Kobayashi et al., 2002).

Referências bibliográficas

Wang J.; Kong D.; Li E.; Tong X.; Chen y. Effects of genistein on proliferation and differentiation of cultured osteoblasts in vitro. Zhong Yao Cai. 2002 Nov;25(11):803-5.

Maggiolini M.; Bonofliglio D.; Marsico S.; Panno ML.; Cenni N.; Picard D.; Ando S. Estrogen receptor α mediates the proliferative but not the cytotoxic dose-dependent effects of two major phytoestrogens on human breast cancer cells. Mol Pharmacol 2001; 60:595-602.

Lowe SW.; Lin AW. Apoptosis in cancer. Carcinogenesis 2000; 21(3):485-495.

Marchand LL. Cancer preventive effects of flavonoides – a review. Biomed Pharmacother 2002; 56:296-301.

Baxter, H., et al. (1998). Phytochemical Dictionary: A Handbook of Bioactive Compounds from Plants, CRC Press.

Bernardo-Gil, M., et al. (2002). "Produção de extractos para a indústria alimentar: uso de fluidos supercríticos." Boletim de Biotecnologia **73**: 14-21.

Britton, G., et al. (2004). Carotenoids: handbook, Springer Science & Business Media.

Capecka, E., et al. (2005). "Antioxidant activity of fresh and dry herbs of some Lamiaceae species." Food Chemistry **93**(2): 223-226.

Cecchi, H. (2003). Fundamentos teóricos e práticos em análise de alimentos. 2nd edn Unicamp, Campinas.

Costa, R. P., et al. (2000). "Óleo de peixe, fitosteróis, soja e antioxidantes: impacto nos lípidos e na aterosclerose." Rev Soc Cardiol **10**(6): 819-827.

Damodaran, S., et al. (2008). Fennema's food chemistry. Boca Raton, CRC Press.

Dasari, S., et al. (2013). "Efficacy of treatment on antioxidant status in cervical cancer patients: A case control study." Free Radicals and Antioxidants **3**(2): 87-92.

Davies, K. J. (1995). Oxidative stress: the paradox of aerobic life. Biochemical Society Symposia, PORTLAND PRESS-LONDON.

Referências bibliográficas

- El-Shourbagy, G. A. and K. M. El-Zahar (2014). "Oxidative stability of ghee as affected by natural antioxidants extracted from food processing wastes." Annals of Agricultural Sciences **59**(2): 213-220.
- Feskanich, D., et al. (2000). "Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women." Journal of the National Cancer Institute **92**(22): 1812-1823.
- Gorinstein, S., et al. (2001). "Comparison of some biochemical characteristics of different citrus fruits." Food Chemistry **74**(3): 309-315.
- Gorinstein, S., et al. (2002). "Comparative content of some phytochemicals in Spanish apples, peaches and pears." Journal of the Science of Food and Agriculture **82**(10): 1166-1170.
- Guimarães, L. F. and C. H. Collins (1997). Introdução a métodos cromatográficos. Cromatografia Líquida de alta eficiência. Campinas, Unicamp. **7**: 183-238.
- Halliwell, B. (1996). "Commentary oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans." Free radical research **25**(1): 57-74.
- Juntachote, T. and E. Berghofer (2005). "Antioxidative properties and stability of ethanolic extracts of Holy basil and Galangal." Food Chemistry **92**(2): 193-202.
- Kabir, F., et al. (2015). "Antioxidant and cytoprotective activities of extracts prepared from fruit and vegetable wastes and by-products." Food Chemistry **167**: 358-362.
- Kanatt, S. R., et al. (2010). "Antioxidant and antimicrobial activity of pomegranate peel extract improves the shelf life of chicken products." International journal of food science & technology **45**(2): 216-222.
- Khachik, F., et al. (1995). "Lutein, lycopene, and their oxidative metabolites in chemoprevention of cancer." Journal of Cellular Biochemistry **59**(S22): 236-246.
- Kim, S.-J., et al. (2013). "Evaluation of the antioxidant activities and nutritional properties of ten edible plant extracts and their application to fresh ground beef." Meat science **93**(3): 715-722.
- Kim, Y.-N., et al. (2007). "Tocopherol and carotenoid contents of selected Korean fruits and vegetables." Journal of Food Composition and Analysis **20**(6): 458-465.