

Ação Quimiopreventiva dos Fitoquímicos por meio da Regulação do Fator de Transcrição Nrf2: Revisão Integrativa da Literatura

doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n1.428>

Quimiopreventive Action of Phytochemicals through Regulation of Transcription Factor Nrf2: Integrative Literature Review
Acción Quimiopreventiva de los Fitoquímicos a través de la Regulación del Factor de Transcripción Nrf2: Revisión Integradora de la Literatura

Rafaela da Silva Oliveira¹; Waldiene Melo Silva²; Wesley Joventino Prati³; Pablo Carlos Hartuique Rufino⁴; Raquel Páscoa da Veiga Frade Santana⁵; Bruna Kempfer Bassoli⁶; Francisco Carlos da Silva⁷

Resumo

Introdução: O fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) desempenha papel fundamental na expressão de genes mediados por elemento de resposta antioxidante (ERA); sendo assim, é uma via importante para proteger as células de substâncias carcinogênicas. **Objetivo:** Realizar uma revisão integrativa da literatura acerca da ação quimiopreventiva dos fitoquímicos por meio da regulação do fator de transcrição Nrf2. **Método:** O levantamento de artigos para a revisão integrativa da literatura sobre essa temática foi realizado nos periódicos indexados nas bases de dados: Google Acadêmico, PubMed, SciELO, *ScienceDirect* e *SpringerLink*, utilizando-se os descritores advindos do *MeSH*: fitoquímicos, radicais livres, estresse oxidativo, carcinogênese, quimioprevenção e Nrf2. Os critérios de seleção foram artigos publicados de 2000 a 2019, relacionados, ou que investiguem diretamente a atuação de fitoquímicos no fator de transcrição Nrf2, e a prevenção do desenvolvimento de câncer. **Resultados:** Foram selecionados 58 artigos que estavam relacionados com o objetivo da revisão. Os estudos revisados apontaram que fitoquímicos, tais como resveratrol, curcumina, isotiocianato, luteolina, entre outros, atuam na ativação da via Nrf2, utilizando diferentes mecanismos, sendo eles dependentes ou independentes da proteína repressora *Kelch-Like Epichlorohydrin-Associated Protein 1*. **Conclusão:** Diante disso, conclui-se que a modulação do fator de transcrição Nrf2 é um mecanismo que se configura como um importante mediador no que concerne compostos nocivos ao organismo humano, e que a atuação dos fitoquímicos nessa via contribui para a redução do risco de câncer. No entanto, ainda não são completamente elucidados todos os mecanismos utilizados pelos fitoquímicos, sendo necessários posteriores estudos na área.

Palavras-chave: Antioxidantes; Carcinogênese; Estresse Oxidativo; Radicais Livres; Revisão.

Abstract

Introduction: The nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2) plays a fundamental role in the expression of genes mediated by antioxidant response element (ARE), thus it is an important pathway to protect the cells from carcinogenic substances. **Objective:** To perform an integrative literature review on the quimiopreventive action of phytochemicals through regulation of the transcription factor Nrf2. **Method:** Search of papers for the integrative literature review about this theme conducted in journals indexed in the databases: Academic Google, PubMed, SciELO, ScienceDirect and Springer Link, using the MeSH descriptors: phytochemicals, free radicals, oxidative stress, carcinogenesis, chemoprevention and Nrf2. The selection criteria were articles published from 2000 to 2019, related to or that directly investigate the role of phytochemicals in the transcription factor Nrf2, and the prevention of cancer development. **Results:** 58 articles were selected, all related to the objective of the review. The reviewed studies showed that phytochemicals, such as resveratrol, curcumin, isothiocyanate, luteolin, among others, act on the activation of the Nrf2 pathway, using different mechanisms, which are dependent or independent of the repressor protein *Kelch-Like Epichlorohydrin-Associated Protein 1*. **Conclusion:** Therefore, the conclusion is that the modulation of the transcription factor Nrf2 is a mechanism that configures itself as an important mediator for harmful compounds to the human organism, and that the action of phytochemicals, in this pathway, contributes to the reduction of cancer risk. However, all the mechanisms used by phytochemicals, are not completely elucidated, and further studies are needed in the area.

Key words: Antioxidants; Carcinogenesis; Oxidative Stress; Free Radicals; Review.

Resumen

Introducción: El factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 (Nrf2) desenvuelve un papel fundamental en la expresión de los genes mediados por el elemento de respuesta antioxidante (ERA), por lo tanto, es una vía importante para proteger las células de las sustancias carcinógenas. **Objetivo:** Realizar una revisión integradora de la literatura sobre la acción quimiopreventiva de los fitoquímicos mediante la regulación del factor de transcripción Nrf2. **Método:** El levantamiento de artículos para la revisión integral de la literatura sobre este tema se realizó en revistas indexadas en las bases de datos: Google Académico, PubMed, Scielo, *ScienceDirect* y *SpringerLink*, usando los descriptores MeSH: fitoquímicos, radicales libres, estrés oxidativo, carcinogénesis, quimioprevenção y Nrf2. Los criterios de selección fueron artículos publicados entre 2000 y 2019, relacionados o que investigan directamente el papel de los fitoquímicos en el factor de transcripción Nrf2 y la prevención del desarrollo del cáncer. **Resultados:** 58 artículos relacionados con el objetivo de la revisión fueron seleccionados. Los estudios revisados mostraron que los fitoquímicos, como el resveratrol, la curcumina, el isotiocianato, la luteolina, entre otros, actúan sobre la activación de la vía Nrf2, utilizando diferentes mecanismos, que son dependientes o independientes de la proteína repressora *Kelch-Like Epichlorohydrin-Associated Protein 1*. **Conclusión:** Por lo tanto, se concluyó que la modulación del factor de transcripción Nrf2 es un mecanismo que se configura como un importante mediador en relación con los compuestos nocivos para el cuerpo humano, y que la acción de los fitoquímicos en esta vía contribuye a reducir el riesgo de cáncer. Sin embargo, todos los mecanismos utilizados por los fitoquímicos aún no se han dilucidado por completo, por lo que se necesitan más estudios en esta área. **Palabras clave:** Antioxidantes; Carcinogénesis; Estrés Oxidativo; Radicales Livres; Revisión.

¹ Centro Universitário São Lucas (Unisl). Ji-Paraná (RO), Brasil. Orcid id: <https://orcid.org/0000-0002-0146-9471>

² Centro Universitário Luterano de Ji-Paraná (CEULJI/ULBRA). Ji-Paraná (RO), Brasil. Orcid id: <https://orcid.org/0000-0002-92548393>

³ Unisl. Ji-Paraná (RO), Brasil. Orcid id: <https://orcid.org/0000-0002-2312-6664>

⁴ CEULJI/ULBRA. Ji-Paraná (RO), Brasil. Orcid id: <https://orcid.org/0000-0003-4318-6418>

⁵ Unisl. Ji-Paraná (RO), Brasil. Orcid id: <https://orcid.org/0000-0002-5645-5229>

⁶ Universidade Federal de Roraima (UFRR). Boa Vista (RR), Brasil. Orcid id: <https://orcid.org/0000-0002-0317-794X>

⁷ Unisl. Programa Nacional de Cooperação Acadêmica na Amazônia (Procad-AM). Ji-Paraná (RO), Brasil. Orcid id: <https://orcid.org/000-0003-41053806>

Endereço para correspondência: Rafaela da Silva Oliveira. Avenida Engenheiro Manfredo Barata Almeida da Fonseca, 542 - Jardim Aurélio Bernardi. Ji-Paraná (RO), Brasil. CEP 76907-524.



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

INTRODUÇÃO

Uma variedade de propriedades, potencialmente importantes para a saúde humana, provenientes de frutos e hortaliças ricos em compostos ativos, denominados fitoquímicos, vem estimulando a importância do conceito da quimioprevenção, na qual a utilização de agentes químicos naturais ou sintéticos atuam na reversão, bloqueio ou prevenção do câncer em determinados grupos de risco¹.

Os fitoquímicos são produtos do metabolismo secundário das plantas, selecionados ao longo da evolução, que são estocados nos seus tecidos². A atividade antioxidante, presente em alguns frutos comumente utilizados pela população, como o açaí e a jabuticaba, já foi evidenciada na literatura, sendo esta relacionada com os fitoquímicos presentes nos frutos^{3,4}.

Dessa forma, esses compostos apresentam grande potencial na prevenção de doenças, por neutralizarem a ação dos radicais livres⁵. Quando esses radicais estão em grandes concentrações, tornam-se tóxicos e interrompem o sistema de defesa antioxidante do organismo, podendo reagir com diferentes biomoléculas, lipídios, DNA e proteínas, causando danos oxidativos nelas⁶. Esse estresse oxidativo pode desencadear várias doenças, como diabetes, inflamação crônica, distúrbios neurodegenerativos e muitos tipos de câncer⁷⁻⁹. Uma das maneiras de auxiliar na regulação desse equilíbrio é via fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2)¹⁰. O Nrf2 exerce atividade na transativação de genes, com resposta antioxidante em sua região promotora¹¹. Desse modo, pode ser caracterizado como um sensor do estresse oxidativo, responsável pela regulação do balanço redox celular e resposta antioxidante protetora^{12,13}. Complementar a isso, Copple¹⁴ salienta que o fator Nrf2 atua na expressão de mais de 200 genes citoprotetores, os quais estão relacionados com a neutralização ou detoxificação de metabólitos endógenos e de toxinas ambientais.

Segundo Niture et al.¹⁵, no estado basal, o Nrf2 é constantemente degradado no citoplasma pelo seu inibidor *Kelch-Like Epichlorohydrin-Associated Protein 1* (Keap1). Para o autor¹⁵, produtos químicos, incluindo antioxidantes presentes na alimentação, antagonizam a interação Nrf2 e Keap1 e levam à estabilização e à ativação do Nrf2¹⁵. Assim sendo, a ativação e a desativação desse fator de transcrição protegem as células contra os danos dos radicais livres, previnem a apoptose e promovem a sobrevivência das células¹⁰. Desse modo, busca-se, por meio desta revisão, esclarecer a ação quimiopreventiva dos fitoquímicos mediante regulação do fator de transcrição Nrf2.

MÉTODO

Para o presente estudo, efetuou-se uma revisão integrativa da literatura. As fases da revisão integrativa

foram: definição do tema e desenho do trabalho, critérios para a seleção dos estudos, pesquisa e avaliação dos dados, interpretação dos resultados e produção da revisão. Para auxílio nessa etapa, foram utilizadas fichas de coleta de dados constituídas de ano da publicação, tipo de estudo e tema principal como objeto do estudo. O levantamento de artigos foi realizado nos periódicos indexados nas bases de dados: Google Acadêmico, PubMed, SciELO, *ScienceDirect* e *SpringerLink*, utilizando-se os descritores advindos do MeSH: fitoquímicos, antioxidante, radicais livres, compostos fenólicos, quimioprevenção e Nrf2, correspondentes ao idioma do banco de dados consultado; além disso, empregaram-se os operadores booleanos (and/or).

Os critérios de inclusão para a seleção do estudo foram artigos científicos, incluindo ensaios originais e revisões, disponíveis eletronicamente, divulgados nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola, em periódicos nacionais e internacionais, entre os anos de 2000 a 2019. Os critérios de exclusão foram artigos em duplicidade, dissertações, tese, resumos, e artigos que não respondiam à problemática desta pesquisa.

RESULTADOS

Por meio das buscas realizadas, foram encontrados 74 artigos que estavam de acordo os critérios de inclusão e possuíam os descritores selecionados (Figura 1), no entanto, após a leitura dos resumos, 16 artigos foram excluídos, por não possuírem relação direta com o estudo em pauta ou estarem indexados em mais de uma base

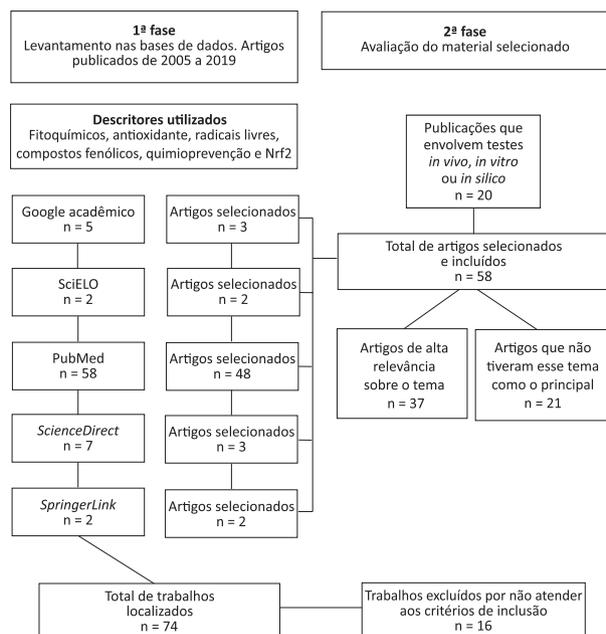


Figura 1. Esquema representativo dos procedimentos de seleção dos artigos

de dados. Desse modo, restaram 58 artigos, que foram utilizados para o desenvolvimento da revisão. Entre as publicações, 20 artigos envolviam testes *in vivo*, *in vitro* ou *in silico*, no entanto, apenas 16 publicações envolviam diretamente a ação de fitoquímicos, sendo assim, esses artigos tiveram seus objetivos, compostos envolvidos (quando determinados a partir de testes fitoquímicos) e conclusões apresentados resumidamente no Quadro 1.

DISCUSSÃO

O processo de carcinogênese apresenta uma lógica complexa, incluindo a geração de grande quantidade de radicais livres¹⁶. Os radicais livres são moléculas orgânicas e inorgânicas que possuem um ou mais elétrons não pareados. Em virtude disso, essas moléculas se tornam altamente instáveis e muito reativas.

Quadro 1. Descrição dos artigos encontrados que realizaram testes *in vitro* ou *in vivo* utilizando fitoquímicos

Autor/ano	Tipo de estudo	Objetivos	Composto	Conclusão
Araújo et al., 2013	<i>In vitro</i>	Investigar a capacidade antioxidante total, o conteúdo fenólico total e elementos minerais de extratos do fruto e da casca de <i>Myrciaria cauliflora</i>	Compostos fenólicos	A casca de frutos de <i>M. cauliflora</i> mostrou alta capacidade antioxidante para os diferentes métodos
Campos et al., 2018	<i>In vivo</i>	Testar o efeito quimiopreventivo do tucum-do-cerrado sobre o desenvolvimento de câncer de cólon induzido por azoximetano em ratos	Não foram realizados testes fitoquímicos para determinação dos compostos presentes	O tucum-do-cerrado reduziu o dano oxidativo lipídico, induziu um efeito pró-inflamatório e promoveu um "ambiente" pró-apoptótico em ratos tratados com azoximetano
Chen et al., 2014	<i>In vitro</i>	Avaliar se a curcumina poderia inibir a proliferação de células de câncer de mama por meio da expressão de Fen1 mediada por Nrf2	Curcumina	A curcumina inibiu a proliferação de células MCF-7 dependente de Fen1 e induziu significativamente a expressão da proteína Nrf2 enquanto inibia a expressão da proteína Fen1. Esses dados sugerem que a curcumina pode inibir a proliferação de células de câncer de mama pela regulação negativa da expressão de Fen1 mediada por Nrf2, o que pode ser um novo mecanismo de inibição do crescimento tumoral induzido por curcumina
Cheng et al., 2018	<i>In vitro</i>	Revelar a ação do resveratrol como ativador de Nrf2 e supressor da expressão de NAF-1 em células de câncer de pâncreas. Explorar o papel do NAF-1 como um novo alvo molecular para melhorar a eficácia dos esquemas quimioterápicos atualmente utilizados em pacientes com câncer de pâncreas e melhorar seu prognóstico clínico	Resveratrol	O resveratrol suprimiu a capacidade de proliferação e clonagem e induziu a apoptose de células cancerosas pancreáticas. Esses múltiplos efeitos biológicos podem resultar da interação negativa entre Nrf2 e NAF-1 no acúmulo de ERO. Uma produção de ERO induzida pelo resveratrol não apenas leva à ativação de Nrf2, mas também inibe a atividade da transcrição de NAF. Assim, novos alvos de drogas para a inibição do NAF-1 podem ser uma terapia potencial para prevenir a progressão do câncer pancreático

continua

Tabela 1. continuação

Chu et al., 2002	<i>In vitro</i>	Foram selecionados 10 vegetais comuns (brócolis, espinafre, cebola amarela, pimenta vermelha, cenoura, couve, batata, alface, aipo e pepino) com base nos dados de consumo <i>per capita</i> nos Estados Unidos, e avaliados quanto ao perfil de distribuições fenólicas, incluindo fenólicos livres e ligados, ao índice antioxidante fenólico, e às atividades antiproliferativas em células de câncer de fígado humano HepG2	Compostos fenólicos	Os brócolis possuem maior conteúdo fenólico total, seguido de espinafre, cebola amarela, pimenta vermelha, cenoura, couve, batata, alface, aipo e pepino. A pimenta vermelha apresentou a maior atividade antioxidante total, seguida de brócolis, cenoura, espinafre, couve, cebola amarela, aipo, batata, alface e pepino. O espinafre mostrou o maior efeito inibitório, seguido de repolho, pimenta vermelha, cebola e brócolis
Eberhardt et al., 2000	<i>In vitro</i>	Avaliar a atividade antioxidante e antiproliferativa na linhagem celular de câncer de cólon e fígado, do extrato de maçã	Vitamina C, ácidos fenólicos e flavonoides	Demonstrou que os extratos de maçã inteira inibem o crescimento de células de câncer de cólon e fígado. Os resultados indicam que antioxidantes naturais de frutas frescas podem ser mais eficazes que um suplemento dietético
Hu et al., 2011	<i>In vitro</i>	Identificar as modificações dos resíduos de cisteína Keap1 por sulforafano e investigar se a modificação do resíduo C151 é essencial para a ação do sulforafano	Sulforafano	O estudo confirmou que C151 é realmente uma das cisteínas mais facilmente modificadas do Keap1 pelo sulforafano
Kode et al., 2008	<i>In vivo</i>	Investigar o papel protetor do resveratrol contra o estresse oxidativo, causado pela fumaça de cigarro (CSE), por meio da indução da biossíntese de glutatona (GSH), via ativação de Nrf2	Resveratrol	O resveratrol induz a síntese de GSH e protege as células epiteliais, revertendo as modificações pós-traducionais induzidas por CSE. Esses dados podem ter implicações na modulação dietética de antioxidantes no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica
Lima et al., 2012	<i>In vitro</i>	Caracterizar quimicamente e avaliar as atividades bactericidas e antioxidantes dos óleos essenciais de <i>Myristica fragrans</i> e <i>Salvia microphylla</i>	<i>M. fragrans</i> : Terpin-4-ol, sabineno e γ -terpineno <i>S. microphylla</i> : (E)-cariolifeno, α -eudesmol, β -eudesmol e γ -eudesmol	Os óleos essenciais apresentaram atividade bactericida. As atividades antioxidantes de <i>M. fragrans</i> e <i>S. microphylla</i> foram demonstradas pelo teste de betacaroteno/ácido linoleico, com IC50 976 e IC50 770 lg/mL para os óleos, respectivamente
Lin et al., 2010	<i>In vitro</i>	Avaliar se a luteolina tem atividade neurotrófica, (capacidade de induzir crescimento de neuritos e atenuar a citotoxicidade induzida pela retirada do soro em células PC12)	Luteolina	As descobertas sugerem que a luteolina induz o crescimento de neuritos e aumenta a capacidade de defesa antioxidante, pelo menos em parte, pela ativação da via de sinalização de ERK

continua

Tabela 1. continuação

Lippman et al., 2009	<i>In vivo</i>	Determinar se o selênio, a vitamina E, ou ambos, podem prevenir o câncer de próstata e outras doenças com pouca ou nenhuma toxicidade em homens relativamente saudáveis	Vitamina E	O selênio ou a vitamina E, isoladamente ou em combinação nas doses e formulações utilizadas, não impediram o câncer de próstata nessa população de homens relativamente saudáveis
Marrazzo et al., 2019	<i>In vitro</i>	Avaliar o efeito neuroprotetor de três fitoquímicos (sulforafano, galato de epigallocatequina e plumbagina), isoladamente ou em combinação, com foco em sua capacidade de combater o estresse oxidativo	Sulforafano, galato de epigallocatequina e plumbagina	Em conclusão, destacou-se que uma combinação sinérgica apropriada de antioxidantes naturais pode ajudar a resgatar células neuronais da morte celular por estresse oxidativo
Salonen et al., 2000	<i>In vivo</i>	Estudar a eficácia da suplementação de vitamina E e C na progressão da aterosclerose carotídea, com a hipótese de um efeito preventivo aumentado em homens e fumantes e sinergismo entre vitaminas	D-alfa-tocoferol, vitamina C	A suplementação combinada com doses razoáveis de vitamina E e vitamina C de liberação lenta pode retardar a progressão da aterosclerose carotídea comum em homens. Isso pode implicar benefícios em relação a outros eventos baseados na aterosclerose
Sun et al., 2002	<i>In vitro</i>	Investigar os perfis de fenólicos totais e avaliar a atividade antioxidante e antiprolifrativa, em células humanas de câncer de fígado HepG2, dos frutos: maçã, uva vermelha, morango, abacaxi, banana, pêssego, limão, laranja, pera e toranja	Compostos fenólicos	A amora teve o maior conteúdo fenólico total e apresentou a maior atividade antioxidante total. O cranberry apresentou o maior efeito inibitório
Xu et al., 2006	<i>In vitro</i>	Investigar os papéis da quinase regulada por sinal extracelular (ERK) e da c-Jun-NH (2) quinase (JNK) na regulação da atividade de ARE dependente de isotiocianato de fenetila (PEITC) e dependente de Nrf2	Isotiocianato de fenetila	Os resultados sugerem fortemente um modelo em que o tratamento com PEITC de células PC-3 ative ERK e JNK, que, por sua vez, fosforilam Nrf2 e induzem sua translocação para o núcleo. O Nrf2 nuclear ativa os elementos ARE e induz a expressão de genes responsivos ao estresse, incluindo HO-1
Zuo et al., 2018	<i>In vitro</i>	Explorar o potencial anticancerígeno da luteolina em células de câncer de cólon humano (HCT116 e HT29) e a regulação epigenética da via Nrf2/ARE	Luteolina	A luteolina suprimiu a proliferação e a transformação celular das células cancerígenas. Diminuiu a metilação da região promotora de Nrf2, aumentando a expressão Nrf2

A formação de espécies reativas pode ocorrer em condições normais no organismo, podendo ser gerada no citoplasma, nas mitocôndrias ou na membrana¹⁷. As espécies reativas de oxigênio (ERO) são originadas especialmente quando os elétrons reagem com o oxigênio durante a geração de adenosina trifosfato (ATP), resultando na formação do ânion superóxido, que pode reagir com outras moléculas, e

gerar outras espécies reativas como: o peróxido de hidrogênio ($H_2O_2^-$), radical hidroxila (OH^-) e peróxidos orgânicos¹⁸. A cadeia mitocondrial também gera óxido nítrico, que pode produzir espécies reativas de nitrogênio (ERN). Além disso, os radicais livres também podem ser adquiridos de forma exógena por meio do tabagismo, consumo de álcool, exposição a radiações, entre outros^{19,20}.

Conforme Oliveira et al.²¹, quando presentes em baixas concentrações, os radicais livres mostram efeitos benéficos na resposta celular e na função imunológica. O desequilíbrio entre radicais livres e antioxidantes resulta na indução de danos celulares, denominado como estresse oxidativo²². O estresse oxidativo induz muitas alterações patológicas, incluindo inflamação e câncer. Acredita-se que a inflamação crônica esteja fortemente associada aos principais estágios da carcinogênese²³.

Os três estágios da carcinogênese incluem iniciação, promoção e progressão. Em sua forma básica, esse processo envolve a modificação genética de DNA genômico; ou seja, com a formação de uma célula mutada, segue-se o seu crescimento seletivo. Esse crescimento pode ser estimulado por um aumento na taxa de divisão celular e/ou por uma diminuição na taxa de morte (apoptose) da célula mutada. Enquanto a célula mutada se divide, as alterações genéticas ocorrem na lesão recém-formada. Resumidamente, esses três estágios envolvem diferentes eventos biológicos como: mutação do DNA, proliferação celular, crescimento celular e metástase^{24,25}. Nesse sentido, a nutrigenômica, como ciência que analisa as interações entre nutrientes e compostos bioativos de alimentos, apresenta-se como uma área promissora para estudos dos efeitos de compostos bioativos na carcinogênese²⁶. Evidencia-se, aqui, que os danos oxidativos podem ser prevenidos ou minimizados pelos antioxidantes encontrados nas frutas e verduras²⁷. Pesquisas recentes evidenciam, também, que alguns antioxidantes fitoquímicos dietéticos (como tocoferóis, tocotrienóis, carotenoides e flavonoides naturais) são importantes fatores defensivos que protegem contra o estresse oxidativo²⁸. Desse modo, incorporar, na dieta, vegetais, com propriedades fitoquímicas, é essencial para a modulação do estresse oxidativo e seus possíveis efeitos.

Entre os diversos mecanismos de ação dos fitoquímicos, para modulação do estresse oxidativo, encontra-se o potencial de oxidorredução de determinadas moléculas; ou seja, a capacidade que essas moléculas têm em competir, por sítios ativos e receptores, nas diversas estruturas celulares, assim como a modulação da expressão de genes que codificam as proteínas envolvidas em mecanismos intracelulares de defesa²⁹.

De acordo com Li et al.²³, existem muitos fitoquímicos com propriedades quimiopreventivas do câncer, exercendo funções antioxidantes e anti-inflamatórias, por meio da ativação da via Nrf2. O fator de transcrição Nrf2 pertence à família cap'n'collar de fatores básicos de transcrição de região-leucina, e desempenha um papel crucial na regulação do estresse oxidativo e da inflamação, manipulando os principais genes da enzima antioxidante e da desintoxicação, por intermédio do elemento de resposta antioxidante (ERA)³⁰. Sob condições basais, a

Keap1 ou INrf2 regula a atividade do Nrf2, mantendo o equilíbrio dinâmico de Nrf2 citoplasmático, por funcionar como um intermediário para a ligação do Nrf2 com o complexo *E3-ubiquitin ligase complex/Ring box protein 1* (Cul3-Rbx1), que é responsável pela ubiquitinação desse fator, para sua posterior degradação proteasomal³¹. Desse modo, a ligação de Keap1 a Nrf2 reprime a transcrição de genes, mediada por Nrf2, sob condições homeostáticas. Após a exposição ao estresse oxidativo, ou estresse positivo criado pelos fitoquímicos, pode ocorrer a liberação do Nrf2, da repressão feita por Keap1, conseguindo, assim, o transloco para o núcleo, onde se associam as proteínas *small musculoaponeurotic fibrosarcoma* (sMaf). Esse heterodímero liga-se ao ERA ou ao elemento de resposta eletrofílica (EpRE), localizados na região promotora dos genes-alvos. Desse modo, ocorre a indução da produção de antioxidantes¹⁵.

Além da manutenção do equilíbrio redox e do metabolismo xenobiótico, pela indução da expressão de enzimas antioxidantes e desintoxicantes, o Nrf2 também pode regular numerosos genes envolvidos na diferenciação celular, proliferação, apoptose, entre outros^{32,33}. Pode, também, modular e influenciar atividades celulares diversas, como inflamação, regeneração tecidual e reprogramação metabólica, em razão das interações funcionais com diferentes vias de sinalização³⁴. A quimioprevenção, feita pelos fitoquímicos, por meio da ativação do fator de transcrição Nrf2, foi constatada em diversos estudos. Zuo et al.¹⁶ exploraram o potencial anticancerígeno da luteolina, um flavonoide comum derivado de vegetais, frutas e ervas, em células de câncer de cólon humano e a regulação epigenética da via Nrf2/ERA. Os resultados do estudo mostraram que a luteolina suprimiu a proliferação celular e a transformação celular das células HCT116 (carcinoma colorretal humano) e HT29 (adenocarcinoma do cólon humano) de maneira dose-dependente. O sequenciamento genômico do bissulfito revelou que a metilação da região do promotor Nrf2 foi diminuída pela luteolina, com a expressão aumentada de RNAm de Nrf2. Níveis diminuídos de proteína e atividade enzimática de enzimas modificadoras epigenéticas, tais como DNA metiltransferases (DNMT) e histonas desacetilases (HDAC), também foram observados em células HCT116 tratadas com luteolina. Os autores sugerem que a luteolina pode exercer sua atividade antitumoral, em parte, por meio de modificações epigenéticas do gene Nrf2, com subsequente indução de sua via de estresse antioxidante a jusante.

Estudos que analisam o papel dos fitoquímicos no fator de transcrição Nrf2 em células de câncer de fígado também já foram realizados. Ren et al.³⁵, utilizando sulforafano de benzilo (BSFN), derivado do sulforafano (SFN),

um isotiocianato encontrado em vegetais crucíferos, na prevenção do câncer em células de hepatoma humano (HepG2), verificaram que o sulforafano de benzilo pode induzir a apoptose celular por via dependente da mitocôndria, que inibe o crescimento de células HepG2 de um modo dependente do tempo e da concentração. Além disso, a BSFN poderia inibir a AKT/MAPK, que são vias importantes no desenvolvimento do câncer, e ativar a via Nrf2/ERA em células HepG2.

Alguns fitoquímicos como o resveratrol, a curcumina e o isotiocianato são compostos naturais bastante estudados em relação às suas propriedades quimiopreventivas. Um estudo recente, realizado por Cheng et al.³⁶, demonstra que o resveratrol, encontrado em uvas, nos amendoins, entre outras variedades de frutas e produtos alimentícios, como o vinho tinto, suprime a expressão do fator de autofagia de privação de nutrientes-1 (NAF-1) em células de câncer pancreático, induzindo a acumulação de ERO e ativando a sinalização de Nrf2. Além disso, a supressão de NAF-1 ativa a apoptose e impede a proliferação de células cancerosas pancreáticas. Já na pesquisa de Chen et al.³⁷, foi observado que a curcumina, um polifenol encontrado no açafrão, pode inibir a proliferação de células de câncer de mama por meio da regulação negativa da expressão da endonuclease Flap 1 (Fen1), uma nuclease específica do reparo do DNA, mediada por Nrf2. Neste estudo, os autores demonstraram que a curcumina inibiu a proliferação de células MCF-7 (linhagem celular do adenocarcinoma da mama humana) dependente de Fen1, e induziu, significativamente, a expressão da proteína Nrf2, enquanto inibia a expressão da proteína Fen1.

O isotiocianato, estudado na revisão de Houghton et al.³⁸, encontrado nos brócolis, se mostrou um indutor de alta potência na ativação do Nrf2. Além disso, desempenha um papel importante no que diz respeito aos mecanismos das atividades biológicas, incluindo a citotoxicidade seletiva nas células cancerígenas, possuindo a capacidade de destruir células específicas por meio da liberação dessa substância, bem como a regulação de mecanismos de defesa que protegem as células contra o estresse oxidativo³⁹.

No estudo realizado por Ramos-Gomes et al.⁴⁰, foi demonstrado que camundongos deficientes em Nrf2 não respondem à proteção dos antioxidantes, sendo mais susceptíveis a desencadear um processo cancerígeno. Desse modo, fitoquímicos, como o isotiocianato, presente nos brócolis, o resveratrol presente nas uvas, e a curcumina presente no açafrão, são poderosos indutores do Nrf2 e de enzimas de detoxificação, aumentando a capacidade antioxidante da célula.

Desse modo, é possível observar que muitos fitoquímicos da dieta têm habilidades poderosas na

regulação do sistema Nrf2/Keap1. No entanto, os mecanismos moleculares envolvidos nessa área não são bem classificados. Em um estudo de revisão feito por Qin e Hou⁴¹, foram revisados os mecanismos moleculares de regulação de Nrf2 por fitoquímicos da dieta, e os autores os classificaram em mecanismos dependentes de Keap1 e independentes de Keap1.

Na via dependente de Keap1, podem ocorrer modificações de cisteína, ubiquitinação, fosforilação e succinação de Keap1⁴¹. Um número enorme de fitoquímicos na dieta foi encontrado por modificar as cisteínas de Keap1 e regular o sistema Nrf2/Keap1. Entre eles, o sulforafano⁴² e o resveratrol⁴³. No mecanismo independente do Keap1, pode ocorrer a fosforilação das proteína-quinases (PKC, PI3K, MAPKs, GSK3 e PERK), sendo que alguns fatores de transcrição podem ligar-se ao ERA, a fim de regular positiva ou negativamente a expressão de genes regulados por Nrf2. Além disso, modificações epigenéticas também podem estabelecer um mecanismo, como a metilação de DNA de promotores, modificações de histonas, acetilações ou metilação, e ajuste de microRNA por regulação transcricional⁴¹.

Pesquisas já demonstram que a fosforilação da quinase (ERK) pode ser promovida por sulforafano⁴⁴, resveratrol⁴⁵ e luteolina³⁰. A atividade da proteína quinase PI3K pode ser estimulada por sulforafano⁴⁶ e resveratrol⁴⁵. Alguns fitoquímicos da dieta são considerados modificadores epigenéticos potentes, incluindo isotiocianatos e curcumina⁴⁷. Na Figura 2, pode ser observada a ativação do fator de transcrição Nrf2, de maneira dependente e independente de Keap1.

Existem numerosos compostos naturais capazes de induzir enzimas desintoxicantes, por meio da via de sinalização Nrf2, que são relatados como potenciais agentes quimiopreventivos do câncer^{48,49}. Portanto, os fitoquímicos, indutores da via de transcrição Nrf2, exercem efeitos quimiopreventivo favoráveis, por meio de diferentes mecanismos antioxidantes, podendo contribuir para a redução da formação de tumores após a diminuição dos níveis de ERO. Essas ações protegem a célula contra danos oxidativos e inflamatórios, que podem desencadear um possível processo cancerígeno⁵⁰.

Contudo, segundo Tebay et al.⁵¹, a ativação de Nrf2 pode induzir a atividade de alguns genes que contribuem para a carcinogênese química, promovendo o ciclo redox fútil de metabólitos de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, assim como podem conferir resistência a drogas quimioterápicas, aumentando a expressão de bombas de efluxo. Sugere-se, por isso, que seus efeitos citoprotetores podem variar de acordo com a modelação específica do contexto. Não obstante as descobertas recentes sobre o papel oncogênico de Nrf2 em células

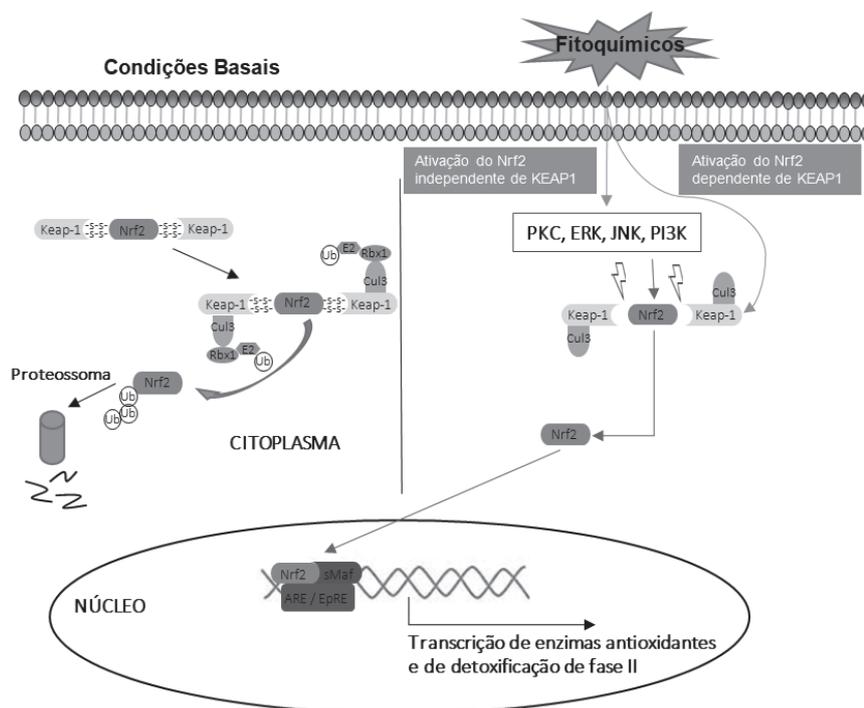


Figura 2. Via de sinalização do fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) dependente de Keap1. No citoplasma, o Nrf2 é reprimido pela proteína associada ao citoesqueleto Kelch-como ECH associada a proteína 1 (Keap1). A Keap1 possui um domínio para associar-se a proteínas adaptadoras substrato-específicas relacionadas à ubiquitina ligase (Cul3, Rbx, E2). PKC: Proteína quinase C; ERK: Proteína quinase regulada por sinal extracelular; JNK: C-Jun N-terminal quinase; PI3K: Fosfatidilinositol-3-quinase; Ub: Ubiquitinação; 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: O autor.

cancerígenas, o uso terapêutico deve ser realizado com cautela, sendo necessários mais estudos, *in vivo*, para confirmar o uso benéfico e seguro como agente quimiopreventivo, sem o risco de desenvolver efeitos colaterais graves⁵².

É importante ressaltar que os tratamentos relatados anteriormente foram em células *in vitro* ou *in vivo* com animais de laboratório, em condições controladas e com concentrações específicas e apresentaram efeitos biológicos favoráveis. Nesse sentido, pode-se prever que uma combinação adequada de tais compostos fitoquímicos possui maior e melhor efeito terapêutico. Assim, hipotetiza-se que a dose e o tempo ideal de tratamento com os fitoquímicos para humanos dependerão de vários gradientes de concentração de moléculas efetoras endógenas⁵³, além de fatores genéticos pré-dispostos.

Para Salonen et al.⁵⁴, o consumo dietético com fitoquímicos isolados não reproduzem os mesmos resultados quando comparado aos efeitos do consumo dos compostos integrais. A justificativa mais aceita no meio científico para o fato dessa diferença de bioatividade e/ou de biodisponibilidade estaria nas ações aditivas e sinérgicas dos inúmeros elementos presentes nos tecidos vegetais que compõem os alimentos e/ou extratos vegetais⁵⁵. Nesse sentido, a sinergia dos elementos fitoquímicos presentes

nos alimentos e/ou extratos vegetais, e não a ação de um composto isolado, seria responsável pela bioatividade⁵⁶⁻⁵⁸.

Contudo, os estudos apresentados nesta revisão evidenciam a repercussão no meio científico quanto à importância dos fitoquímicos presentes na dieta alimentar humana, no auxílio da ativação dessa via que possui papel fundamental na resposta antioxidante e equilíbrio do estresse oxidativo¹¹.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, conclui-se que os fitoquímicos participam ativamente da via de transcrição Nrf2 e exercem efeitos quimiopreventivos por meio de mecanismos antioxidantes, podendo contribuir para a redução da formação de tumores.

Observa-se ainda que o fator de transcrição Nrf2, após a perda do equilíbrio redox, é naturalmente ativado como um mecanismo compensatório endógeno. No entanto, vários fitoquímicos da dieta, tais como resveratrol, isotiocianato, luteolina, entre outros, podem auxiliar na ativação dessa via. Desse modo, compreender o ponto fulcral de ação, presente nos fitoquímicos, pode contribuir para o aprimoramento de novas táticas que permitem auxiliar no desenvolvimento dos mecanismos

de defesa e, conseqüentemente, no bom funcionamento do organismo. Contudo, posteriores estudos são necessários para identificar todos os mecanismos subjacentes à ativação do Nrf2, analisando-se os fitoquímicos presentes na dieta, a fim de se poder estabelecer seus efeitos protetores com maior segurança.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Sandro de Vargas Schons da Universidade Federal de Rondônia (Unir) – Campus de Rolim de Moura – Docente Supervisor do Programa Nacional de Cooperação Acadêmica na Amazônia (Procad-AM).

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), por meio da bolsa de iniciação científica (Pibic), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e Programa de Apoio à Pesquisa da UniSL, do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná.

REFERÊNCIAS

- Lima RK, Cardoso MG, Andrade MA, et al. Bactericidal and antioxidant activity of essential oils from *Myristica fragrans* Houtt and *Salvia microphylla* H.B.K. *J Am Oil Chem Soc.* 2012;89(3):523-8. doi: <https://doi.org/10.1007/s11746-011-1938-1>
- Wink M. Introduction: biochemistry, physiology and ecological functions of secondary metabolites. *Annu Plant Rev.* 2018;40:1-19. doi: <https://doi.org/10.1002/9781119312994.apr0423>
- Cedrim PCAS, Barros EMA, Nascimento TG. Antioxidant properties of acai (*Euterpe oleracea*) in the metabolic syndrome. *Braz J Food Technol.* 2018;21:e2017092. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1981-6723.09217>
- Araújo CRR, Silva TM, Lopes M, et al. Total antioxidant capacity, total phenolic content and mineral elements in the fruit peel of *Myrciaria cauliflora*. *Braz J Food Technol.* 2013;16(4):301-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1981-67232013005000036>
- Fiedor J, Burda K. Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease. *Nutrients.* 2014;6(2):466-88. doi: <https://doi.org/10.3390/nu6020466>
- Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, et al. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J.* 2012;5(1):9-19. doi: <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>
- Escribano-Lopez I, Diaz-Morales N, Iannantuoni F, et al. The mitochondrial antioxidant SS-31 increases SIRT1 levels and ameliorates inflammation, oxidative stress and leukocyte-endothelium interactions in type 2 diabetes. *Sci Reports.* 2018;8:15862. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34251-8>
- Marchev AS, Dimitrova PA, Burns AJ, et al. Oxidative stress and chronic inflammation in osteoarthritis: can NRF2 counteract these partners in crime?. *Ann NY Acad Sci.* 2017;1401(1):114-35. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.13407>
- Kamat PK, Kalani A, Rai S, et al. Mechanism of oxidative stress and synapse dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: understanding the therapeutics strategies. *Mol Neurobiol.* 2016;53(1):648-61. doi: <http://doi.org/10.1007/s12035-014-9053-6>
- Kaspar JW, Niture SK, Jaiswal AK. Nrf2:INrf2 (Keap1) signaling in oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2009;47(9):1304-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.07.035>
- Taguchi K, Motohashi H, Yamamoto M. Molecular mechanisms of the Keap1-Nrf2 pathway in stress response and cancer evolution. *Genes Cells.* 2011;16(2):123-40. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2443.2010.01473.x>
- Kensler TW, Wakabayashi N, Biswal S. Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007;47:89-116. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141046>
- Mitsuishi Y, Motohashi H, Yamamoto M. The Keap1-Nrf2 system in cancers: stress response and anabolic metabolism. *Front Oncol.* 2012;2:200. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00200>
- Copple IM. The Keap1-Nrf2 cell defense pathway—a promising therapeutic target?. *Adv Pharmacol.* 2012;63:43-79. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398339-8.00002-1>
- Niture SK, Khatri R, Jaiswal AK. Regulation of Nrf2—an update. *Free Radic Biol Med.* 2014;66:36-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.008>
- Zuo Q, Wu R, Xiao X, et al. The dietary flavone luteolin epigenetically activates the Nrf2 pathway and blocks cell transformation in human colorectal cancer HCT116 cells. *J Cell Biochem.* 2018;119(11):9573-82. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.27275>
- Castrogiovanni P, Imbesi R. Oxidative stress and skeletal muscle in exercise. *Ital J Anat Embryol.* 2012;117(2):107-16. doi: <http://dx.doi.org/10.13128/IJAE-11758>
- Forcados GE, James DB, Sallau AB, et al. Oxidative stress and carcinogenesis: Potential of phytochemicals in

- breast cancer therapy. *Nutr Cancer*. 2017;69(3):365-74. doi: <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1267777>
19. Turcatel E, Funchal CS, Gomez R. Alterações comportamentais e de estresse oxidativo no sistema nervoso central pelo uso de álcool e tabaco. *Rev Neuroc [Internet]*. 2012 [acesso 2019 jul. 04];20(3):444-54. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/8256>
 20. Tseng BP, Giedzinski E, Izadi A, et al. Functional consequences of radiation-induced oxidative stress in cultured neural stem cells and the brain exposed to charged particle irradiation. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(9):1410-22. doi: <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5134>
 21. Oliveira AC, Pinto CASO, Baby AR, et al. Efeitos do ácido ascórbico no combate ao envelhecimento cutâneo. *BWS J [Internet]*. 2018 [acesso 2019 jun. 30];1:e18040015. Disponível em: <http://journal.faculdadesbws.com.br/bwsj/article/view/15>.
 22. Liochev SI. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging. *Free Radic Biol Med*. 2013;60:1-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.011>
 23. Li W, Guo Y, Zhang C, et al. Dietary phytochemicals and cancer chemoprevention: a perspective on oxidative stress, inflammation, and epigenetics. *Chem Res Toxicol*. 2016;29(12):2071-95. doi: <http://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.6b00413>
 24. Klaunig JE, Wang Z. Oxidative stress in carcinogenesis. *Curr Opin Toxicol*. 2018;7:116-121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.11.014>
 25. Tung YC, Chou YC, Hung WL, et al. Polymethoxyflavones: chemistry and molecular mechanisms for cancer prevention and treatment. *Curr Pharmacol Rep*. 2019;5:98-113. doi: <https://doi.org/10.1007/s40495-019-00170-z>
 26. Bull C, Fenech M. Genome-health nutrigenomics and nutrigenetics: nutritional requirements or 'nutriomes' for chromosomal stability and telomere maintenance at the individual level. *Proc Nutr Soc*. 2008;67(2):146-56. doi: <https://doi.org/10.1017/S0029665108006988>
 27. Baena RC. Muito além dos nutrientes: o papel dos fitoquímicos nos alimentos integrais. *Diagn Tratamento [Internet]*. 2015 [acesso 2019 maio 20];20(1):17-21. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2015/v20n1/a4600.pdf>.
 28. Zhang M, An C, Gao Y, et al. Emerging roles of Nrf2 and phase II antioxidant enzymes in neuroprotection. *Prog Neurobiol*. 2013;100:30-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.09.003>
 29. Ferreira ICFR, Barros L, Abreu RMV. Antioxidants in wild mushrooms. *Curr Med Chem*. 2009;16(12):1543-60. doi: <https://doi.org/10.2174/092986709787909587>
 30. Lin CW, Wu MJ, Liu IYC, et al. Neurotrophic and cytoprotective action of luteolin in PC12 cells through ERK-dependent induction of Nrf2-driven HO-1 expression. *J Agric Food Chem*. 2010;58(7):4477-86. doi: <https://doi.org/10.1021/jf904061x>
 31. Suzuki T, Yamamoto M. Stress-sensing mechanisms and the physiological roles of the Keap1-Nrf2 system during cellular stress. *J Biol Chem*. 2017;292(41):16817-24. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.R117.800169>
 32. Stamatelos SK, Androulakis IP, Kong ANT, et al. A semi-mechanistic integrated toxicokinetic-toxicodynamic (TK/TD) model for arsenic (III) in hepatocytes. *J Theor Biol*. 2013;317:244-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2012.09.019>
 33. Sporn MB, Liby KT. NRF2 and cancer: the good, the bad and the importance of context. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(8):564. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc3278>
 34. Kensler TW, Wakabayashi N. Nrf2: friend or foe for chemoprevention? *Carcinogenesis*. 2010;31(1):90-9. doi: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp231>
 35. Ren J, Yuan L, Wang Y, et al. Benzyl sulforaphane is superior to sulforaphane in inhibiting the Akt/MAPK and activating the Nrf2/ARE signalling pathways in HepG2 cells. *J Pharm Pharmacol*. 2018;70(12):1643-53. doi: <https://doi.org/10.1111/jphp.13015>
 36. Cheng L, Yan B, Chen K, et al. Resveratrol-induced downregulation of NAF-1 enhances the sensitivity of pancreatic cancer cells to gemcitabine via the ROS/Nrf2 signaling pathways. *Oxi Med Cell Longev*. 2018;2018:id9482018. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/9482018>
 37. Chen B, Zhang Y, Wang Y, et al. Curcumin inhibits proliferation of breast cancer cells through Nrf2-mediated down-regulation of Fen1 expression. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;143:11-18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.01.009>
 38. Houghton CA, Fassett RG, Coombes JS. Sulforaphane and other nutrigenomic Nrf2 activators: can the clinician's expectation be matched by the reality? *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:7857186. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7857186>
 39. Milkovic L, Zarkovic N, Saso L. Controversy about pharmacological modulation of Nrf2 for cancer therapy. *Redox Biol*. 2017;12:727-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.04.013>
 40. Ramos-Gomes M, Kwak MK, Dolan PM, et al. Sensitivity to carcinogenesis is increased and chemoprotective efficacy of enzyme inducers is lost in Nrf2 transcription factor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(6):3410-5. doi: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.051618798>
 41. Qin S, Hou DX. The biofunctions of phytochemicals and their applications in farm animals: the Nrf2/Keap1 system as a target. *Engineering*. 2017;3(5):738-52. doi: <https://doi.org/10.1016/J.ENG.2017.03.011>
 42. Hu C, Eggler AL, Mesecar AD, et al. Modification of keap1 cysteine residues by sulforaphane. *Chem*

- Res Toxicol. 2011;24(4):515-21. doi: <https://doi.org/10.1021/tx100389r>
43. Kode A, Rajendrasozhan S, Caito S, et al. Resveratrol induces glutathione synthesis by activation of Nrf2 and protects against cigarette smoke-mediated oxidative stress in human lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;294(3):L478-88. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00361.2007>
 44. Xu C, Yuan X, Pan Z, et al. Mechanism of action of isothiocyanates: the induction of ARE-regulated genes is associated with activation of ERK and JNK and the phosphorylation and nuclear translocation of Nrf2. *Mol Cancer Ther*. 2006;5(8):1918-26. doi: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-05-0497>
 45. Chen CY, Jang JH, Li MH, et al. Resveratrol upregulates heme oxygenase-1 expression via activation of NF-E2-related factor 2 in PC12 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;331(4):993-1000. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.03.237>
 46. Jakubíková J, Sedlák J, Mithen R, et al. Role of PI3K/Akt and MEK/ERK signaling pathways in sulforaphane- and erucin-induced phase II enzymes and MRP2 transcription, G2/M arrest and cell death in Caco-2 cells. *Biochem Pharmacol*. 2005;69(11):1543-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.03.015>
 47. Shankar S, Kumar D, Srivastava RK. Epigenetic modifications by dietary phytochemicals: implications for personalized nutrition. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):1-17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.11.002>
 48. Zhao CR, Gao ZH, Qu XJ. Nrf2-ARE signaling pathway and natural products for cancer chemoprevention. *Cancer Epidemiol*. 2010;34(5):523-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2010.06.012>
 49. Catanzaro E, Calcabrini C, Turrini E, et al. Nrf2: a potential therapeutic target for naturally occurring anticancer drugs?. *Expert Opin Ther Targets*. 2017;21(8):781-93. doi: <https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1351549>
 50. Campos NA, Cunha MSB, Arruda SF. Tucum-do-cerrado (*Bactris setosa* Mart.) modulates oxidative stress, inflammation, and apoptosis-related proteins in rats treated with azoxymethane. *PloS One*. 2018;13(11):e0206670. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206670>
 51. Tebay LE, Robertson H, Durant ST, et al. Mechanisms of activation of the transcription factor Nrf2 by redox stressors, nutrient cues, and energy status and the pathways through which it attenuates degenerative disease. *Free Radic Biol Med*. 2015;88(Pt B):108-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.021>
 52. Sova M, Saso L. Design and development of Nrf2 modulators for cancer chemoprevention and therapy: a review. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:3181-97. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S172612>
 53. Marrazzo P, Angeloni C, Hrelia S. Combined treatment with three natural antioxidants enhances neuroprotection in a SH-SY5Y 3D culture model. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(10):420. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox8100420>
 54. Salonen JT, Nyyssönen K, Salonen R, et al. Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) study: a randomized trial of the effect of vitamins E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis. *J Intern Med*. 2000;248(5):377-86. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2000.00752.x>
 55. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the selenium and Vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA*. 2009;301(1):39-51. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2008.864>
 56. Eberhardt MV, Lee CY, Liu RH. Antioxidant activity of fresh apples. *Nature*. 2000;405(6789):903-4. doi: <https://doi.org/10.1038/35016151>
 57. Sun J, Chu YF, Wu X, et al. Antioxidant and antiproliferative activities of common fruits. *J Agric Food Chem*. 2002;50(25):7449-54. doi: <https://doi.org/10.1021/jf0207530>
 58. Chu YF, Sun J, Wu X, et al. Antioxidant and antiproliferative activities of common vegetables. *J Agric Food Chem*. 2002;50(23):6910-6. doi: <https://doi.org/10.1021/jf020665f>

Recebido em 27/8/2019
Aprovado em 3/2/2020