

Nutrição e compostos essenciais e não essenciais na degradação epigenética associada à prevenção e combate ao câncer

Nutrition and essential and non-essential compounds in epigenetic degradation associated with preventing and fighting cancer

Nutrición y compuestos esenciales y no esenciales en la degradación epigenética asociados a la prevención y lucha contra el cáncer

Recebido: 02/02/2022 | Revisado: 06/02/2022 | Aceito: 05/02/2022 | Publicado: 13/02/2022

Rogério da Luz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8788-0885>
Universidade Federal do Paraná, Brasil
E-mail: luzrogeriocwb@gmail.com

Emilton Lima Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6887-9387>
Universidade Federal do Paraná, Brasil
E-mail: emilton.doc@gmail.com

Angelica Beate Winter Boldt

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0902-9622>
Universidade Federal do Paraná, Brasil
E-mail: angelicaboldt@gmail.com

Resumo

Os componentes presentes em alguns alimentos tem a capacidade de influenciar diretamente o processo saúde-doença por meio de mecanismos moleculares epigenéticos, reduzindo o risco de desenvolvimento de algumas doenças, sobretudo as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs), como o câncer. Nesse sentido, o presente estudo busca elucidar o papel de alguns nutrientes e compostos bioativos dos alimentos na modulação epigenética como forma de prevenção e combate ao câncer. Para tanto, foi realizada uma revisão de escopo nas bases de dados LILACS, PubMed e BVS. Foram utilizados os descritores: Epigenômica, Composto Fitoquímicos, Neoplasias e Nutrientes, todos selecionados de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde e utilizados nos idiomas: Português e Inglês. Inicialmente foram encontradas 647 publicações e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, restaram 9 publicações pertinentes para construção do trabalho. Verificou-se a partir da literatura selecionada, que alguns nutrientes e compostos bioativos, tais como a Curcumina do açafrão da terra, o Sulforafano e o Isotiocianato de Fenetil (PEITC) dos vegetais crucíferos, o Resveratrol (RES) das uvas vermelhas e do vinho, o β -caroteno dos vegetais alaranjados, a Vitamina C das frutas cítricas e alguns fitoquímicos, como a Quercetina e o Ácido cafeico, desempenham importante papel no combate ao câncer, pois, dentre outros benefícios, eles podem estimular epigeneticamente a expressão gênica de fatores preventivos, como também podem inibir a expressão de fatores ligados a metástase e progressão da patologia já instalada. Por fim, percebe-se que a influência que alguns alimentos tem sobre a expressão gênica representa uma importante ferramenta contra o câncer, sobretudo em relação à prevenção. No entanto, se faz necessário a realização de estudos mais detalhados em relação às doses e possíveis efeitos maléficos.

Palavras-chave: Revisão de escopo; Neoplasias; Nutrientes; Alterações genéticas e fitoquímicos.

Abstract

The components present in some foods have the ability to directly influence the health-disease process through epigenetic molecular mechanisms, reducing the risk of developing some diseases, especially Chronic Noncommunicable Diseases (NCDs), such as cancer. In this sense, the present study seeks to elucidate the role of some nutrients and bioactive compounds in food in epigenetic modulation as a way of preventing and fighting cancer. Therefore, a scope review was carried out in the LILACS, PubMed and VHL databases. The following descriptors were used: Epigenomics, Phytochemical Compounds, Neoplasms and Nutrients, all selected according to the Health Sciences Descriptors and used in Portuguese and English. Initially, 647 publications were found and after the application of the pre-defined inclusion and exclusion criteria, 9 relevant publications remained for the construction of the work. From the selected literature, it was found that some nutrients and bioactive compounds, such as Curcumin from turmeric, Sulforaphane and Phenethyl Isothiocyanate (PEITC) from cruciferous vegetables, Resveratrol (RES) from red grapes and wine, β -carotene from orange vegetables, Vitamin C from citrus fruits and some phytochemicals, such as Quercetin and Caffeic acid, play an important role in the fight against cancer, because, among other benefits, they can epigenetically stimulate the gene expression of factors preventive measures, but can also inhibit the expression of factors

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

Keywords: Scope review; Neoplasms; Nutrients; Genetic and phytochemical Changes.

Resumen

Los componentes presentes en algunos alimentos tienen la capacidad de influir directamente en el proceso salud-enfermedad a través de mecanismos moleculares epigenéticos, reduciendo el riesgo de desarrollar algunas enfermedades, especialmente las Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ENT), como el cáncer. En este sentido, el presente estudio busca dilucidar el papel de algunos nutrientes y compuestos bioactivos de los alimentos en la modulación epigenética como forma de prevención y combate al cáncer. Por ello, se realizó una revisión de alcance en las bases de datos LILACS, PubMed y BVS. Se utilizaron los siguientes descriptores: Epigenómica, Compuestos Fitoquímicos, Neoplasias y Nutrientes, todos seleccionados de acuerdo con los Descriptores de Ciencias de la Salud y utilizados en los siguientes idiomas: portugués e inglés. Inicialmente se encontraron 647 publicaciones y luego de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión predefinidos quedaron 9 publicaciones relevantes para la construcción del trabajo. De la literatura seleccionada, se encontró que algunos nutrientes y compuestos bioactivos, como la curcumina de la cúrcuma, el sulforafano y el isotiocianato de fenetilo (PEITC) de los vegetales crucíferos, el resveratrol (RES) de las uvas rojas y el vino, el β -caroteno de los vegetales anaranjados, la vitamina C de los cítricos y algunos fitoquímicos, como la quercetina y el ácido cafeico, juegan un papel importante en la lucha contra el cáncer, ya que, entre otros beneficios, pueden estimular epigenéticamente la expresión génica de factores preventivos, así como también pueden inhibir la expresión de factores ligados a la metástasis y progresión de la patología ya instalada. Finalmente, queda claro que la influencia que tienen algunos alimentos en la expresión génica representa una importante herramienta contra el cáncer, especialmente en lo que se refiere a la prevención. Sin embargo, es necesario realizar estudios más detallados en relación a las dosis y posibles efectos nocivos.

Palabras clave: Revisión de alcance; Neoplasias; Nutrientes; Cambios genéticos y fitoquímicos.

1. Introdução

A alimentação influencia diretamente na manutenção da homeostasia do organismo, oferecendo os nutrientes necessários para nossa sobrevivência. Nesse sentido, a alimentação pode determinar o estado de saúde de um indivíduo, ou seja, dependendo das características de sua dieta, este terá maior ou menor susceptibilidade ao desenvolvimento de doenças, sobretudo as doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), como câncer, doenças cardiovasculares e diabetes (Marchioni & Fisberg, 2009). Os nutrientes presente nos alimentos são cruciais para o crescimento e desenvolvimento normal dos indivíduos, pois são responsáveis por fornecer energia e substratos ao corpo. No entanto, eles também atuam como moduladores das funções fisiológicas do organismo por meio de inúmeros mecanismos. Um deles é a indução de mudanças na expressão gênica de forma permanente ou a longo prazo, não por alteração na transcrição do ácido desoxirribonucleico (DNA), mas por modificações na organização estrutural da cromatina. Essas alterações são chamadas de modificação epigenéticas e estão envolvidas no desenvolvimento de várias doenças, incluindo o câncer (Bolaños-Jimenez et al., 2018).

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

O câncer é o termo utilizado para designar um grupo de doenças complexas caracterizadas por danos aos mecanismos de destruição e reparação celular de diversas origens, que envolvem alterações genéticas e epigenéticas. Diferente das alterações genéticas, que têm caráter irreversível, as modificações epigenéticas relacionadas à carcinogênese são reversíveis (Castro et al., 2017). Diante disso, destaca-se o papel de alguns nutrientes e substâncias biologicamente ativas na prevenção e combate ao câncer, por serem capazes de modificar o processo carcinogênico em qualquer estágio, auxiliando na defesa celular e do hospedeiro, podendo modificar também a diferenciação celular e o crescimento do tumor, mediante principalmente a regulação das modificações epigenéticas ligadas ao desenvolvimento do câncer (Hamilton & Grant, 2018). Tem se visto, que uma

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

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

2. Metodologia

A metodologia para esta revisão de escopo foi baseada na estrutura descrita por Arksey e O'Malley, aprimoramento metodológico feito por Levac et al e o Joanna Briggs Institute (Arksey; O'malley, 2005; Levac et al., 2010; Peters *et al.*, 2020). Podemos citar de acordo com as referências, afirmar que a scoping review compreende um tipo de revisão de literatura que tem como técnica "mapear" estudos relevantes no campo de interesse. Tem grande utilidade para sintetizar evidências de pesquisa e é, muitas vezes, utilizada para encontrar a literatura existente sobre um assunto e identificar os principais conceitos, teorias, fontes, lacunas de conhecimento. (TRICCO *et al.*, 2018). Pode fornecer uma oportunidade para identificar tipos e fontes de evidência para suprir de informações a prática, a formulação de políticas e a pesquisa. (Daudt et al., 2013). Embora possa apresentar características semelhantes à revisão sistemática, como ser metódica, replicável e transparente, existem algumas diferenças pontuais entre revisão de escopo e revisão sistemática.

A revisão sistemática tem como principal característica uma questão bem delineada, em que os desenhos dos estudos podem ser identificados antecipadamente. Já a revisão de escopo tende a abordar temas mais amplos, em que diferentes desenhos de estudos podem ser aplicados, e não somente incluir ensaios clínicos randomizados como na revisão sistemática. Há a possibilidade de incluir estudos experimentais, dados da literatura empírica e teórica, justamente por ter em vista uma compreensão mais completa do fenômeno em análise. (Peters *et al.*, 2020).

A Revisão de escopo foi realizada no período compreendido entre Agosto de 2021 e dezembro de 2021. A abordagem da revisão de escopo tem várias limitações, pois não avalia formalmente a qualidade da evidência e geralmente coleta informações de ampla variedade de modelos de estudos e métodos. Assim, uma enorme gama de estudos é incluída no processo de revisão, o que requer uma equipe maior de revisores para rastrear o grande número de estudos e fontes.

Conforme recomendado em todos os tipos de revisões do JBI (Joana Briggs Institute), uma estratégia de pesquisa em quatro etapas será utilizada a estratégia de busca foi desenvolvida juntamente por uma bibliotecária de pesquisa experiente mestre em Ciências da Educação da Universidade Federal do Paraná, estratégias realizadas para tornar fidedignos os resultados nas bases de dados Publicações Médicas (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Literatura Latino-americana em Ciências da Saúde (LILACS).

Para realização da pesquisa foram elegidos os seguintes descritores: "Epigenômica"; "Compostos Fitoquímicos"; "Neoplasias"; "Nutrientes". Considerando para a busca no PubMed os descritores em língua inglesa: "Epigenomics"; "Phytochemicals"; "Nutrients"; "Neoplasms". Todos os descritores utilizados para a pesquisa foram selecionados de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Com o intuito de melhorar a qualidade da pesquisa, foram definidos os seguintes critérios de inclusão: a) estudos com humanos, animais e in vitro; b) artigos publicados entre os anos de 2017 e 2021; c) artigos

completos de acesso aberto; d) artigos em inglês e português. Adicionalmente, foram definidos também critérios de exclusão, como: a) estudos que se repetem nas bases de dados; b) estudos não pertinentes ao tema.

Para a pesquisa e seleção dos artigos foram utilizados os seguintes procedimentos: 1) associação dos quatro descritores na forma: “Epigenômica” AND “Compostos Fitoquímicos” AND “Neoplasias” AND “Nutrientes”; e através de combinações entre os termos, como: a) “Epigenômica” AND “Compostos Fitoquímicos” AND “Neoplasias”; b) “Epigenômica” AND “Neoplasias” AND “Nutrientes”; c) “Epigenômica” AND “Neoplasias”, 2) foram selecionados e aplicados os filtros, 3) foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos artigos que restaram após a aplicação dos filtros, sendo descartados os que se repetiam nas bases de dados e que não se enquadravam à temática da pesquisa. Enfim, foram selecionados os artigos pertinentes ao tema para a construção da revisão a fim de discutir o que há de relevante sobre o tema na literatura científica.

3. Resultados

A partir da utilização das associações e combinações dos descritores, sem a utilização dos critérios de inclusão, foram identificados um total 647 publicações, 203 do BVS, 33 do LILACS e 411 do PubMed. Após a aplicação dos critérios de inclusão, restaram 191 publicações. Em seguida, os artigos foram analisados de acordo com os critérios de exclusão.

Inicialmente, foi realizada a leitura dos títulos, descartando os artigos que se repetiam nas bases de dados, o que resultou em uma redução de 43. Os resumos dos artigos, então, foram lidos, com intuito de selecionar os que se enquadravam na proposta do tema, para posterior leitura na íntegra.

Finalmente, após leitura rigorosa, foram selecionados 9 artigos que se enquadravam nos critérios estabelecidos para composição do trabalho. Estas publicações foram elucidadas através das seguintes características: título do artigo, ano de publicação, autores e resultados do estudo.

4. Discussão

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

O câncer é uma das DCNTs que mais impactam o perfil de adoecimento no Brasil, sendo o aumento da expectativa de vida e o número de óbitos pela doença os principais influenciadores dessa prevalência (Brasil, 2019). Cerca de 4% dos casos de câncer estão associados à alimentação inadequada, além disso, estima-se que 18% dos casos e 16% dos óbitos decorrentes dessa patologia estão associados à combinação entre o uso de álcool, inatividade física, excesso de peso e consumo de uma dieta pouco saudável (American Cancer Society, 2019); É consenso que boa parte dos tipos de câncer podem ser evitados através da adoção de padrões alimentares mais saudáveis, com destaque à uma alimentação rica em frutas, legumes, grãos integrais, carnes brancas e pobre em carne vermelha e de alimentos processados (Bishop & Ferguson, 2015). Esse padrão de alimentação saudável está associado à efeitos antioxidantes, protetores e reparadores do DNA, que podem suprimir a expressão de oncogenes, induzir a apoptose e diferenciação celular, como também influenciar na angiogênese, reduzir o processo inflamatório e auxiliar na resposta imunológica (Nasir et al., 2019).

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

(*Patrício & Ong, 2018*).

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

O estudo de Mingay et al (2017), buscou avaliar os efeitos da Vit. C na remodelação epigenética associada a diferenciação celular em um modelo animal com AML com mutação no gene IDH1. Após 10 dias de tratamento, verificou-se efeitos nos padrões de hipometilação em genes ligados a diferenciação celular e associado a isso houve uma redução na taxa de proliferação celular e aumento da apoptose e diferenciação celular. Em adição ao estudo anterior, podemos citar a pesquisa de Gillberg et al. (2017), que buscou revisar sobre efeitos terapêuticos da Vit. C no câncer. O principal efeito relatado foi o papel de cofator indireto em dois tipos de enzimas dependentes de ferro, as TETs e as HDMs.

A vitamina C foi associada à otimização na atividade dessas enzimas, que estão relacionadas com a reação de hipometilação do DNA e à função normal da cromatina. Desta forma podemos especular que a Vit. C é um potencial agente terapêutico e quimiopreventivo contra o câncer, principalmente ao associado às células sanguíneas. Além das vitaminas, alguns fitoquímicos, tais como o RES presente nas uvas vermelhas e no vinho, o PEITC e o Sulforafano encontrados nos vegetais crucíferos, e o pigmento β -caroteno presente nos vegetais da cor alaranjada, se destacam por possuírem atividade terapêutica e preventiva no câncer (Niedzwiecki et al. 2016; Silva et al., 2020). O estudo de Zhang et al (2016) teve como intuito verificar os efeitos do PEITC em células do câncer de próstata, constatou-se um aumento na expressão de miR-194 associada à uma redução de 55% na taxa de invasão celular. Além disso, percebeu-se que o miR-194 é responsável por regular negativamente fatores de crescimento tumoral, como o TGF-1, e enzimas responsáveis pela degradação da matriz extracelular, MMP 2 e MMP 9, consideradas agentes metastáticos e invasores. Estes resultados sugerem que o PEITC apresenta atividade antimetastática importante no câncer de próstata.

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

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

O potencial anticancerígeno do RES é atribuído, dentre outros fatores, a sua capacidade de regular epigeneticamente importantes vias relacionadas a oncogênese, como por exemplo, alterar a atividade de acetilação de histonas, através da ativação do Silent Information Regulator (SIRT1), que tem capacidade semelhante as HDACs, de remover grupamentos acetil de locais específicos das caudas das histonas nucleares, podendo assim regular a ativação ou silenciamento de diversos genes. Nesse perspectiva, podemos citar o estudo de Chang et al (2016), que buscou avaliar mecanismos semelhantes ao mencionado acima em relação ao RES. Nesse trabalho os pesquisadores procuraram avaliar os efeitos do RES no tratamento da Fibrose Submucosa Oral (OSF), uma condição pré-cancerosa da mucosa oral. Os resultados mostraram que o RES atua como agente

antitumoral através da regulação positiva do miR-200c e do EZH2, dois fatores responsáveis por regular negativamente o ZEB1, um agente promotor tumoral apresentam diversos tipos de cânceres.

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

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

5. Conclusão

Por fim, este trabalho destacou alguns nutrientes e compostos bioativos, como a Vitamina C das frutas cítricas, o RES presente nas uvas vermelhas e no vinho, a Curcumina do açafrão-da-terra, o β -caroteno dos vegetais alaranjados, o EGCG do chá verde e o PEITC e o Sulforafano dos vegetais crucíferos, como importantes moduladores epigenéticos, que podem inibir genes relacionados à proliferação celular excessiva e estimular genes associados à apoptose celular, além de estimular vias antioxidantes endógenas importantes. Nesse sentido, sugere-se que essa relação favorável entre esses compostos e o epigenoma seja alvo relevante para formulação de estratégias nutricionais futuras.

Assim, se faz necessário salientar que o presente estudo apresentou algumas limitações, devido à escassez de estudos mais abrangentes que abordassem informações relacionadas ao estabelecimento de doses para um efeito quimiopreventivo ou terapêutico em humanos. Faz-se necessário então, diversas perguntas estas, que poderão ser respondidas através de pesquisas experimentais e análises criteriosas em estudos futuros., sobretudo clínicos, para avaliação não só dos mecanismos intrínsecos envolvidos, mas também para definição de doses, biodisponibilidade, formas de administração e possíveis efeitos nocivos.

Agradecimentos

Programa de Pós-graduação Doutorado de Medicina Interna e Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná e ao CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) por me proporcionarem alcance de mais este degrau da educação em especial a minha família, os meus amigos Bryan de Oliveira, Amanda Carvalho Gracia e companheiro Jeferson Cardoso Rodrigues pelo total apoio.

Referências

- Amin, H. J.; Zamora, S. A. & McMilan, D. D. et al. (2002). Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. *J. Pediatr.*, 140, 425–431.
- Brubaker, P. L., & Anini, Y. (2003) Direct and indirect mechanisms regulating secretion of glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. *Can J Physiol Pharmacol.* 81(11):1005-12.
- Buckley, S., Coleman, J., Davison, I., et al. (2009) The educational effects of portfolios on undergraduate student learning: a best evidence medical education (BEME) systematic review. *BEME guide* 11. *Med Teach* 31:282–98.
- Andreescu, N., Puiu, M., & Niculescu, M. (2018). Effects of Dietary Nutrients on Epigenetic Changes in Cancer. *Methods in Molecular Biology*, 1856(1), 121-139.

- American Cancer Society (2019). Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figures 2019-2020. *American Cancer Society Inc.* 14-32.
- Bishop, K. S., & Ferguson, L. R. (2015). The Interaction between Epigenetics, Nutrition and the Development of Cancer. *Nutrients*, 7(2), 922–947.
- Bolaños-Jimenez, F. et al. (2018). Nutrição e Epigenética. In Sawaya, A.L, Leandro, C. G., & Waitzberg, D.L (Eds), *Fisiologia da Nutrição na Saúde e na Doença: Da Biologia Molecular ao Tratamento* (pp. 303-315). São Paulo: Atheneu.
- Bonnefont-rousset, D. (2016). Resveratrol and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*, 8(5), 1- 24.
- Castro, R. C. B. et al. (2017). Câncer. In Cominetti, C, Rogero, M. M & Horst, M. A (Eds), *Genômica Nutricional: Dos Fundamentos a Nutrição Molecular* (pp. 339-355). *Manole*.
- Daudt, H. M. L., van Mossel, C., & Scott, S. J. (2013) Enhancing the scoping study methodology: a large, inter-professional team’s experience with Arksey and O’Malley’s framework. *BMC Med Res Methodol* 13:48.
- Debusk, R. (2018). Genômica Nutricional. In Mahan, L. K & Raymond, J.L. (Eds), *Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia* (pp. 263-345). Rio de Janeiro: Elsevier.
- Donovan, M. G., Selmin, O. I., & Romagnolo, D. F. (2018). Aryl Hydrocarbon Receptor Diet and Breast Cancer Risk. *The Yale journal of biology and medicine*, 91(2), 105–127.
- Francesco Rubino, Sarah L. R’bibo, Federica del Genio, Madhu Mazumdar & Timothy E. McGraw. (2010) Metabolic surgery: the role of the gastrointestinal tract in diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* 6:2, 102-109.
- Feehan, K. T.; & Gilroy & Derek W. (2019). Is Resolution the End of Inflammation? *Trends in Molecular Medicine*, 25(3), 198–214, DOI:10.1016/j.molmed.(2019).01.006.
- Fischer da Silva. et al (2007). Ornithine decarboxylase expression in the small intestine of broilers submitted to feed restriction and glutamine supplementation. *Rev. Bras. Cienc. Avic.*, 9(2), 111-115.
- Figueiredo, C. H. R. E Amara, R. 2005. Importância e benefícios da dieta pré-inicial diferenciada para pintinhos na primeira semana. In: *VII Simpósio goiano de avicultura e II Simpósio goiano da suinocultura – Avesui Centro-Oeste, Goiânia*, p. 54-61.
- Fürst, P., Alteheld, B. & Stehle, P. Why should a single nutrient – glutamine- improve outcome? The remarkable story of glutamine dipeptides. *Clinical Nutrition Supplements*. v.1, p.3-15, (2004).
- Gillberg et al. (2018). *Vitamin C – A new player in regulation of the cancer epigenome. Seminars in Cancer Biology*, 51(1), 59-67.
- Gomes, C. E. T. & Santos, E. C. (2014). *Nutrição e Dietética*. (2a ed.). Ericá.
- Hamilton, K. K. Grant, B. L. (2018). Dietoterapia para Prevenção e Tratamento do Câncer e Sobreviventes de Câncer. In Mahan, L. K & Raymond, J. L. (Eds), *Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia* (pp. 1349-1394). Elsevier.
- Kelly, A.D. & Issa, J.J. (2017). The promise of epigenetic therapy: reprogramming the cancer epigenome. *Current Opinion in Genetics & Development*, 42(1), 68-77.
- Kim, D., Kim, Y., & Kim, Y. (2019). Effects of β -carotene on Expression of Selected MicroRNAs, Histone Acetylation, and DNA Methylation in Colon Cancer Stem Cells. *Journal of cancer prevention*, 24(4), 224–232.
- Li, Y., Buckhaults, P., Cui, X., & Tollefsbol, T. O. (2016). *Combinatorial epigenetic mechanisms and efficacy of early breast cancer inhibition by nutritive botanicals*. *Epigenomics*, 8(8), 1019–1037.
- Marchioni, D. M. L. Fisberg R. M. (2009). *Dieta, Nutrição e Prevenção De Doenças Crônicas Não-Transmissíveis*. In Cuppari, L (Ed), *Nutrição: nas doenças crônicas não-transmissíveis* (pp. 2-25). Manole Ltda.
- Mingay, M. et al. (2018). Vitamin C-induced epigenomic remodelling in IDH1 mutant acute myeloid leukaemia. *Leukemia*, 32(1), 11–20.
- Nasir, A. et al. (2019). Nutrigenomics: Epigenetics and cancer prevention: A comprehensive review. *Critical Reviews In Food Science And Nutrition*, 59(1), 1-13.
- Niedzwiecki, A., Roomi, M. W., Kalinovsky, T., & Rath, M. (2016). Anticancer Efficacy of Polyphenols and Their Combinations. *Nutrients*, 8(9), 552.
- Norat, T. et al. (2015). European Code against Cancer 4th Edition: Diet and cancer. *Cancer Epidemiology*, 39(1), 56-66.
- Patrício, R. S. G. & Ong, T. P. (2018). Nutrigenômica. In Sawaya, A.L, Leandro, C. G., & Waitzberg, D.L (Eds), *Fisiologia da Nutrição: na Saúde e na Doença* (pp. 287-291). São Paulo: Atheneu.
- Pavan, A. R. et al. (2016). Unraveling the Anticancer Effect of Curcumin and Resveratrol. *Nutrients*, 8(11), 628.
- Qin, S. & Hou, D.-X. (2016). Multiple regulations of Keap1/Nrf2 system by dietary phytochemicals. *Mol. Nutr. Food Res.*, 60: 1731-1755.
- Schmid, L, Soder, T.F & Benetti, F. (2019). Nutrigenômica como ferramenta preventiva de doenças crônicas não transmissíveis. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, 23(2), 127-138.
- Silva, H. R. et al. (2020). Análise dos efeitos da suplementação de determinados antioxidantes no tratamento adjuvante do câncer. *Research, Society and Development*, 9(2), 1-13.

Stacchiotti, A, Favero, G., & Rezzani, R. (2019). Resveratrol and SIRT1 Activators for the Treatment of Aging and Age-Related Diseases. *Resveratrol - Adding Life To Years*.

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

Zhang, C. et al. (2016). Phenethyl isothiocyanate (PEITC) suppresses prostate cancer cell invasion epigenetically through regulating microRNA-194. *Molecular nutrition & food research*, 60(6), 142.