



## RELAÇÃO ENTRE ESTRESSE OXIDATIVO, ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS E EFEITOS DA IMUNONUTRIÇÃO EM PACIENTES COM CÂNCER – UMA REVISÃO

Tainá Gomes Diniz (1); Rúbia Cartaxo Squizato de Moraes (2); Caroline Severo de Assis (3)

(Universidade Federal da Paraíba, tainagdiniz@gmail.com)

**Resumo:** Ao respirarmos fornecemos a todas as células do corpo oxigênio em quantidade suficiente para produzir energia através de um processo denominado metabolismo oxidativo. Especificamente no caso do oxigênio, durante o transporte de elétrons na mitocôndria, esse pode ser reduzido parcialmente gerando espécies reativas de oxigênio (EROs), tais como ânion superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e radical hidroxila ( $OH^-$ ). Quando ocorre a perda do equilíbrio entre produção e eliminação de EROs, o que é chamado de estresse oxidativo, podem ocorrer danos ao DNA, RNA, lipídios e proteínas. Além de fragmentação do DNA, as EROs podem causar o mal funcionamento do sistema de reparo do DNA, contribuindo para o desenvolvimento de doenças, como o câncer. Com isso a nutrigenômica é a área de estudo científico da interação entre os genes específicos e os nutrientes bioativos. Na qual, permite-nos compreender as consequências dos nutrientes na expressão genica. Desta forma pode afetar a nossa saúde, alterando a expressão ou estrutura da composição genética de um indivíduo. O genoma humano pode ser afetado pelos nutrientes alterando a expressão dos genes; a dieta pode afetar os efeitos dos polimorfismos genéticos; altera o risco de desenvolver certas doenças e por fim o equilíbrio entre a genética individual e a saúde interferem nas consequências de uma dieta. A interação gene-nutriente tem demonstrado através de estudos estar em constante atividade desde a fase de concepção até à vida. Visto que o meio ambiente tem a capacidade de atuar, sobre o DNA, os RNAs e nas proteínas. Estes eventos, podem provocar trocas a nível de cromatina que pode levar à remodelação ou reprogramação da expressão de alguns genes, onde certas regiões dos cromossomos se comportam como silenciadoras ou estimuladoras levando desta forma a alterações de fenótipo. A célula conta com um arsenal de antioxidantes para a manutenção da homeostasia oxidativa, estes fazem parte do sistema de defesa e podem ser produzidos pela própria célula (glutathiona ou GSH, ácido alfa-lipoico, coenzima Q, ferritina, ácido úrico, bilirrubina, etc) ou obtidos pela dieta (ácido ascórbico ou vitamina C, tocofenol ou vitamina E, betacaroteno ou vitamina A, etc). Existem ainda os antioxidantes enzimáticos (superóxido dismutase ou SOD, catalase ou CAT, glutathionperoxidase, etc), que atuam na produção ou eliminação das EROs. A qualidade dos alimentos ingeridos pode influenciar no estado oxidativo das células. É sabido que a ingestão de frutas e vegetais, ricos em vitaminas, aumenta o potencial antioxidante, principalmente no sangue, onde a vitamina C torna-se uma das principais fontes de antioxidantes que podem ser consumidos pela dieta. Os níveis de ingestão recomendados para a dieta são de 75 a 125 mg por dia, a variar de acordo com as particularidades individuais, como idade, peso e sexo. Como boas fontes destas vitaminas, temos a goiaba, caju, laranja, manga, entre outros.

**Palavras-chave:** Estresse Oxidativo, Epigenética, Imunonutrição, Câncer.

### INTRODUÇÃO

Nos dias atuais a população está mais preocupada com a alimentação, levando isso em consideração, houve um aumento no número de pessoas que buscam fazer dieta alimentar para manter a forma física, mas para isso, é fundamental entender como os nutrientes



interagem com o genoma e o que pode interferir na nossa vida (FERGUSON et al., 2007).

Outro fator que pode auxiliar no aumento e ativação de enzimas antioxidantes, é a prática de exercícios físicos regulares, que seria um fator ambiental, que atua reduzindo os níveis de EROs, retardando o envelhecimento e reduzindo o risco para complicações e patologias relacionadas ao miocárdio. Outro fator ambiental, sendo este danoso, seria a poluição do ar, onde ocorre a ingestão dessas partículas desencadeia um desbalanço oxidativo, causando respostas inflamatórias nos alvéolos, inflamações sistêmicas que podem ter desfechos cardiovasculares entre outras (NAVIAUX, 2012).

A obesidade parece ter uma relação mútua com o estresse oxidativo. Se, por um lado, o aumento de EROs pode ser um pré fator para a obesidade, por outro as citocinas inflamatórias geradas pela própria doença também levam ao aumento de EROs, criando um círculo vicioso. O estresse oxidativo estabelecido pode também contribuir com o desenvolvimento de outras doenças crônicas, como resistência à insulina e síndrome metabólica (LUBRANO, et al. 2013).

Entre os processos patológicos em que já foi descrita a participação do estresse oxidativo estão as doenças cardiovasculares, neurológicas, o diabetes e o câncer. Diversos tumores humanos, incluindo melanoma, leucemias, carcinomas gástrico, prostático, mamário e de cólon, apresentam níveis elevados de EROs. Células tumorais estão comumente expostas a condições de estresse, como hipóxia (baixos níveis de oxigênio), perda de adesão célula-célula e célula-matriz extracelular, desbalanço no metabolismo oxidativo e diversos fatores ambientais (SOSA, et al., 2013).

Com isso, o câncer é uma doença na qual ocasiona o crescimento descontrolado e desordenado das células levando à perda das funções celulares através de alterações genéticas. Estas células podem afetar os tecidos adjacentes e espalhar-se pelo corpo por meio de um processo denominado metástase. Ocorre devido a erros na replicação do DNA ou pode ser adquirido através de caráter hereditário. Os protooncogenes e os genes supressores de tumor são responsáveis pelo controle do ciclo de proliferação celular, em que ocorrem mutações somáticas nesses genes (LU et al., 2006).

No processo cancerígeno o que acontece antes, na mitose, o DNA passa por uma etapa de verificação, para correção de possíveis erros, e uma proteína de papel fundamental nessa etapa é a quinase ataxia-telangiectasiamutada (ATM). Apesar de sua principal função ser responder à quebra na dupla fita do DNA, alguns estudos mostram que ela também pode ser ativada pelo estresse oxidativo. Nessa situação, ela ativa uma das principais proteínas



reguladoras do metabolismo oxidativo, p53, que está relacionada a inúmeros tipos de tumores. Infecções virais podem ser fonte de estresse oxidativo também, para células hospedeiras e, em alguns casos, contribuir para o desenvolvimento do câncer (TAKASASHINA, FALLER, 2013).

Com isso, o trabalho tem objetivo de revisar na literatura sobre o assunto com enfoque de atualização sobre o assunto, pois é um assunto “novo” na nutrição que pode ajudar em uma patologia grave e já conhecida, diminuindo assim complicações próprias da doença e melhorando o perfil nutricional desse paciente.

## **METODOLOGIA**

Foram pesquisados artigos científicos publicados nos últimos cinco anos a partir de consultas ao setor de periódicos de bibliotecas, medline e biblioteca virtual de saúde. Utilizaram-se também livros-textos recentes, considerando a relevância e o valor informativo do material e alguns artigos-chave selecionados a partir de citações em outros artigos.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O câncer é geralmente visto como uma alteração genética que danifica a estrutura do DNA e induz mutações que se manifestam em proteínas com funções anormais o que antecipa o desenvolvimento da doença. Mais recentemente surgiram evidências do papel que as alterações epigenéticas exercem durante o desenvolvimento da doença. Os genes envolvidos na regulação do ciclo celular, como reparação do DNA, angiogênese, apoptose são inativadas pela hipermetilação das respectivas ilhas CpG (MILNER, 2008).

Segundo estudos realizados na prevenção do câncer, os nutrientes afetam as principais vias de sinalização em diferentes tipos de câncer. Até o momento mais de mil tipos de fotoquímicos diferentes contribuem para uma ação preventiva contra o câncer atuando nas principais vias de sinalização desreguladas em diferentes tipos de câncer como o metabolismo carcinogênico, reparação de DNA, proliferação celular/apoptose, diferenciação, inflamação, equilíbrio oxidante/antioxidante, e angiogênese. As fibras alimentares possuem um efeito protetor contra o câncer de intestino já os ácidos graxos de cadeia longa atuam positivamente em vários processos fisiológicos incluindo todas as doenças degenerativas e crônicas (RUXTON, REED, SIMPSON, MILLINGTON, 2007).



Entretanto, como as marcas epigenéticas podem ser herdadas de uma geração para outra através da meiose ou na geração seguinte através da replicação em condições em que a mudança epigenética ocorreu em primeiro lugar (ORDOVAS, 2007). Os fatores ambientais também têm a capacidade de moldar a saúde e interferir com algumas doenças, envolvendo mecanismos epigenéticos que medeiam as interações gene-ambiente (KANHERKAR, BHATIA-DEY, CSOKA, 2014).

A epigenética surge através do controle do estado conformacional da cromatina, sendo realizada maioritariamente por dois mecanismos epigenéticos conhecidos por metilação do DNA e modificações pós-traducionais das histonas (GUIL, ESTELLER, 2009).

Então podemos ver que quando a depleção nutricional atua na função imunológica, sendo ela implícita, podendo causar uma imunossupressão (DI LEO et al., 2014). Essas alterações geram complicações para o paciente, que com deficiência o sistema imunológico, não terá a mesma resposta ao tratamento medicamentoso e aos procedimentos cirúrgicos, dificultando, desta forma, um tratamento bem-sucedido. Assim o controle imunonutricional poderia contribuir para diminuição da taxa de infecções e internação hospitalar.

A imunonutrição é definida como uma dieta artificial que visa a renovação da célula de resposta imune. Isto envolve aminoácidos específicos tais como glutamina, arginina e fibras (SIQUEIRA-BATISTA et al., 2012). Assim, a terapia imunonutricional é um mecanismo adotado para equilibrar e melhorar a resposta às mudanças causadas pelo tumor, droga, terapia ou procedimentos cirúrgicos aos quais o paciente é submetido (ZHENG et al, 2007; ZHANG et al, 2012).

A suplementação com imunonutrientes é muito mais comum em pacientes com tumor de esôfago, pancreático e de estômago, com o argumento de que estão predispostas a complicações sépticas no pós-operatório. Além disso, os efeitos do processo cirúrgico na imunidade são combinados com a desnutrição protéico-calórica e anorexia de acordo com a extensão e localização do tumor no paciente (HALLAY et al, 2002; PANTALEÃO, 2012). A lesão causada pelo procedimento cirúrgico Pacientes com câncer provoca o esgotamento do armazenamento de gordura corporal e massa magra. Ou seja, quanto maior a Cirurgia e o tipo de trauma, as alterações dos mecanismos de defesa ficam diminuídas, levam o paciente a ficar susceptível a sepse e complicações inflamatórias (BRENER et al, 2007; DI LEO et al., 2014).

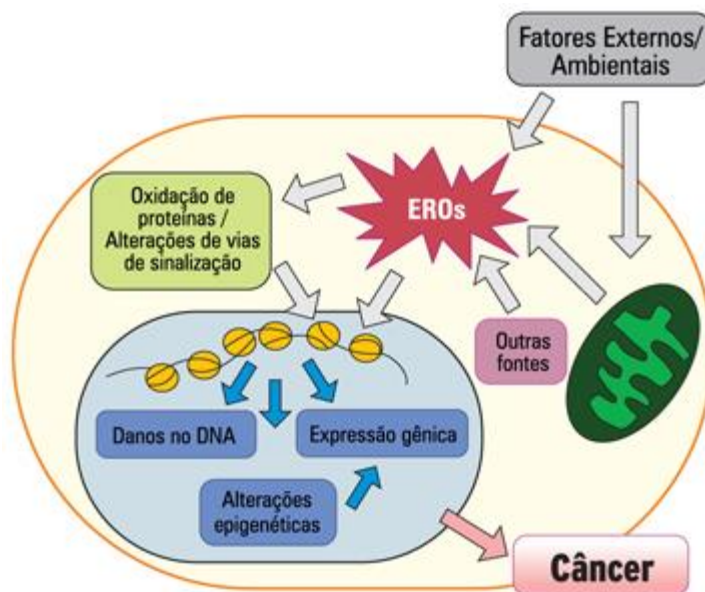


Figura 2 - Participação das EROs no desenvolvimento do câncer. Fatores externos, mitocôndrias, entre outros, são fonte de EROs. O aumento intracelular de EROs pode resultar na oxidação de proteínas, alterações em vias de sinalização, danos no DNA, alterações epigenéticas e mudanças na expressão gênica, fatores que podem contribuir com o desenvolvimento do câncer

Um elo muito interessante entre ambiente e estresse oxidativo no processo de carcinogênese é a epigenética. O termo epigenética foi criado há aproximadamente 70 anos na tentativa de explicar os múltiplos fenótipos celulares oriundos de um mesmo genótipo. O conceito clássico define epigenética como mudanças químicas na cromatina que não envolvem mudanças na sequência de nucleotídeos do DNA. Hoje o termo tomou proporções maiores e compreende diversos mecanismos que participam da regulação de expressão gênica, tais como metilação de DNA, modificações pós-traducionais em histonas, RNAs não codificadores, entre outros. Um fato que desperta muito interesse nos cientistas é que os processos epigenéticos são potencialmente reversíveis, diferente de alterações genéticas, e são consequentemente passíveis de tratamento (DE MARCO, F. 2013).

Fatores ambientais podem regular diretamente mecanismos epigenéticos. O folato, importante substrato para reações de metilação (incluindo a do DNA), deve ser adquirido pela alimentação, já que nossas células não o sintetizam. O Outro cofator fundamental é a S-adenosilmetionina (SAM), também essencial para a manutenção dos padrões de metilação das células. Tanto o folato quanto a SAM participam do ciclo da metionina e este está intimamente relacionado com o estado oxidativo da célula. A produção de glutathiona (GSH),



antioxidante mencionado anteriormente, está conectada bioquimicamente a essa via. A homocisteína é o subproduto gerado pela metilação de DNA e está relacionada com aumento de estresse oxidativo (SUKSOMBOM, et al. 2011).

O DNA é exposto a uma grande variedade de agentes que podem influenciar a regulação epigenética. A metilação do DNA é considerada uma modificação estável, no entanto, é sensível a vários agentes incluindo os que reduzem a biodisponibilidade da S-adenosil-metionina, o maior doador de grupos metilo envolvidos na metilação do DNA. A desregulação epigenética afeta as histonas por serem mais dinâmicas são muito sensíveis às alterações ambientais, uma vez que cada uma das enzimas envolvidas neste processo é alvo de uma potencial regulação epigenética (ROMANI et al., 2015).

Um exemplo de um inibidor enzimático é o cádmio, ao inibir as DNMTs leva à hipometilação, sendo desta forma associado a vários tipos de câncer. (VAISSIÈRE, SAWAN, HERCEG, 2008).

Apesar dos dados serem promissores, muito cuidado deve ser tomado no que se refere a terapias com antioxidantes não obtidos pela dieta, por exemplo, por fármacos. Alguns ensaios clínicos randomizados mostram falhas no tratamento com o uso da vitamina E, que para o tratamento de diabetes não apresentou nenhum efeito. Além disso, a suplementação com vitamina E resultou em aumento do risco de câncer de pulmão em fumantes. Estudos comparativos mostram que antioxidantes oriundos da dieta e da prática de exercícios físicos são mais eficazes para os tratamentos testados do que qualquer outra intervenção farmacológica (MOLOGNONI, et al, 2013).

### **Alimentos que influenciam na expressão genética:**

A compreensão dos mecanismos epigenéticos, nutrigenéticos e nutrigenômicos são essenciais para as escolhas de certos alimentos necessários a dieta de cada indivíduo, afim de evitar o desenvolvimento de certas doenças e possíveis alterações de fenótipo (DAVIS, MILNER, 2004).

A nutrigenômica é a ciência que estuda o efeito dos nutrientes sobre a expressão dos genes, promovendo uma base para a compreensão da atividade biológica dos componentes dietéticos, favorecendo na descoberta de novas abordagens terapêuticas para vários tipos de doenças. (FERGUSON et al., 2007). Já a nutrigenética, por sua vez, é a ciência que estuda o efeito da variação genética na interação dieta-doença (FENECH et al., 2011).



Os compostos bioativos dos alimentos também têm a capacidade de modificar a tradução de RNA para proteínas e afetar a sua atividade através de eventos pós-traducionais. O proteoma é um conjunto de proteínas e é complementar ao genoma, pois é dinâmico e varia de acordo com o tipo e o estado funcional das células. Os alimentos bioativos ao afetarem as proteínas conseguem alterar o fenótipo (KUSSMANN, RAYMOND, AFFOLTER, 2006).

Existem vários micronutrientes que interferem com a metilação do DNA, como o folato, metionina, colina, betaína e vitamina B12. Estes são doadores de metil podendo afetar a metilação do DNA (CHOI, FRISO, 2010).

A epigenética tem sido vista como um alvo molecular para a prevenção e tratamento do câncer, bem como, um alvo dos componentes dos alimentos bioativos. Muitos componentes bioativos da dieta têm mostrado resultados promissores que estão direta ou indiretamente relacionados com a inibição da atividade das DNMTs na prevenção e terapêutica do câncer (MEERAN, AHMED, et al., 2010).

Vários alimentos bioativos têm vindo a ser estudados como alimentos que à medida que o corpo se desenvolve podem prevenir o desenvolvimento de câncer, reduzindo a hipermetilação do DNA em genes supressores de tumores, como o p16 ou receptor beta do ácido retinóico, alguns desses alimentos são os polifenóis do chá, gínesteína da soja e isotiocianatos de alimentos vegetais, entre outros. Os efeitos dos polifenóis podem ser por inibição direta, através da interação com o local de catalização da molécula DNMT1 ou por influência indireta no estado de metilação através dos efeitos metabólicos (CHOI, FRISO, 2010).

Os nutrientes e os alimentos bioativos presentes na dieta podem alterar a metilação do DNA e conseqüentemente alterar a expressão genética. Estas alterações epigenéticas podem afetar processos fisiológicos e patológicos no corpo humano (SZARCVELSZIC, DECLERCK, VADAKOVIC, VANDENBERGHE, 2015).

As plantas também têm demonstrado ser muito importantes para alcançar o equilíbrio entre a dieta e a saúde. Vários compostos polifenólicos como o resveratrol, catequinas do chá e flavonoides que são encontrados nos vegetais, frutas e sumos derivados de plantas ou bebidas exercem um efeito cardioprotetor, quimiopreventivo e possuem propriedades anti-inflamatórias (SZARCVELSZIC, DECLERCK, VADAKOVIC, VANDENBERGHE, 2015).

Os fatores nutricionais, medicamentos, produtos químicos e contaminantes inorgânicos podem alterar o epigenoma. Substâncias fotoquímicas presentes na fruta, legumes, bebidas e especiarias têm demonstrado potenciais propriedades anticancerígenas.

Estudos demonstram que os fotoquímicos podem ter como alvo vários fatores epigenéticos, como DNMTs e HDCAs, o que pode ser útil na prevenção ou tratamento de várias doenças (SHANKAR et al., 2014).

### **Impactos na administração de dietas imunomoduladoras em pacientes com câncer**

A desnutrição em pacientes hospitalizados é um problema associado ao aumento da morbidade e mortalidade pós-operatória. De acordo com Bozzetti et al. (2007) e Nascimento et al. (2014) pacientes desnutridos submetidos a operações de ressecção tumoral com maior incidência de complicações, assim como aumento da mortalidade, maior tempo de interação e Custos hospitalares. Dentro do contexto de cirurgia gastrointestinal, embora eletiva, leva em contornos mais significativos, influenciando processo de cura e comprometer o resultado da cirurgia. A suplementação pré-operatória pode em níveis de normalidade bioquímica e imunológica não apenas em pacientes desnutridos, mas também pacientes sem perturbação do estado nutricional (ZHANG et al., 2012).

A capacidade de suplementação nutricional melhora o estado nutricional e reduzir a morbidade e mortalidade após a cirurgia, mas incapaz de reverter a resposta catabólica à agressão, sugere que seu efeito é otimizado se iniciado no período pré-operatório (ZHANG et al., 2012). Neste contexto, vários estudos demonstraram que na desnutrição grave ou moderada, a terapia nutricional pré-operatória realizada entre 07 a 14 dias está associado a uma redução de infecções pós-operatórias e duração a internação (WU, 2006).

Existem controvérsias quanto ao uso de imunonutrientes em pacientes criticamente doentes. Muitas meta-análise sugeriram que existem potenciais quando as fórmulas imunomoduladoras que são utilizados de forma inadequada (MIZOCK, 2010). Níveis plasmáticos de óxido nítrico a partir de arginina aumenta progressivamente à medida que aumenta a sépsis, especialmente na presença de disfunção de múltiplos órgãos. A ESPEN (Sociedade Europeia para a Metabolismo e Nutrição) recomenda o uso de arginina apenas para os doentes sem muita gravidade com escore APACHE II menor que 15 (SINGER, et al., 2009). No entanto, ASPEN (American Sociedade de Nutrição Parenteral e Enteral) desencoraja o uso de arginina em todos os pacientes sépticos (MARTINDALE, et al., 2009).

### **CONCLUSÃO**





Fatores ambientais ajudam a modular os níveis de EROs celulares dependendo de sua natureza pró ou antioxidante. Estudos apontam a participação do estresse oxidativo em diversas doenças, como o câncer, especialmente em etapas iniciais. Já se sabe que inúmeras vias de sinalização intracelulares ligadas ao câncer são reguladas por EROs, mas ainda pouco se sabe como evitar os danos causados pelo seu excesso. Os antioxidantes são alvo de estudo terapêutico na prevenção e cura do câncer, apesar de não haver ainda um completo consenso sobre seu uso. A inter-relação do estresse oxidativo com a epigenética também é de grande interesse, já que ambos parecem estar intimamente conectados com processos de progressão tumoral. Há, certamente, um grande campo a ser estudado, no que se refere a uma melhor compreensão de todos os mecanismos reguladores e regulados pelo estresse oxidativo e sua possível aplicação em prevenção, diagnóstico precoce e tratamento do câncer.

## REFERENCIAS

AMES, B. N. DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer. **Mutat. Res.**, Amsterdam, v. 475, n. 1-2, p. 7-20, Apr. 2001.

BORGES, M. C.; SANTOS, F. D. M. M.; TELLES, R. W.; CORREIA, M. I. T. D.; LANNA, C. C. D. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e lúpus eritematoso sistêmico: o que sabemos? **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 54, n. 6, p. 459-466, 2014.

BOZZETTI, F.; GIANOTTI, L.; BRAGA, M.; DI CARLO, V.; MARIANI, L. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. **Clinical Nutrition**, Edinburgh, v. 26, n. 6, p. 698-709, 2007.

CHOI, S. W. FRISO, S. Epigenetics: A New Bridge between Nutrition and Health. **Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)**, 1 (1), 8-16, 2010.

DAVIS, C. D., MILNER, J. Frontiers in nutrigenomics, proteomics, metabolomics and cancer prevention. **Mutation Research – Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, 551(1-2), 51-64, 2004.

DE MARCO , F. “Oxidative stress and HPV carcinogenesis”. **Viruses**, vol 5, nº2, 2013.

DI LEO, A.; PEDRAZZANI, C.; BENCIVENGA, M.; CONIGLIO, A.; ROSA, F.; MORGANI, P.; RICCI, F. Gastric Stump Cancer after distal gastrectomy for benign disease: clinicopathological features and surgical outcomes. **Annals of Surgical Oncology**, New York, v. 21, n. 8, p. 2594-2600, 2014.

FENECH, M.; FERGUSON, L.R. Vitamins/ minerals and genomic stability in humans. **Mutat. Res.**, Amsterdam, v. 475, n. 1-2, p. 1-6, Apr. 2001.

FERGUNSON, L.R., SHELLING, A. N., LAUREN, D., HEYES, J. A., MCNABB, W. C. Nutrigenomics and gut health. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, 622(1-2), 2007.



FENECH, M., EL-SOHEMY, A., CAHILL, L. FERGUSON, L. R. FRENCH, T. A. C., TAI, E. S., HEAD, R. Nutrigenetics and nutrigenomics: Viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. **Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics**, 4 (2), 69-89, 2011.

GUIL, S. ESTELLER, M. DNA methylomes, histone codes and miRNAs: tying it all together. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, 41(1), 87-95, 2009.

HALLIWELL, B. Vitamin C and genomic stability. **Mutat. Res.** Amsterdam, v. 475, n 1-2, p. 29-35, Apr. 2001.

KONOPACKA, M.; RZESZOWSKA-WOLNY, J. Antioxidant vitamins C, E and  $\alpha$ -carotene reduce DNA damage before as well as after  $\alpha$ -ray irradiation of human lymphocytes in vitro. **Mutat. Res.**, Amsterdam, v. 491, n. 1-2, p. 1- 7, Apr. 2001.

KUSSMANN, M., RAYMOND, F., AFFOLTER, M. OMICS – driven biomarker discovery in nutrition and health. **Journal of Biotechnology**, 124(4), 758-787, 2006.

KANHERKAR, R. R., BHATIA-DEY, N., CSOKA A. B. Epigenetics across the human lifespan. **Frontiers em Cell and Developmental Biology**, 2(September), 49, 2014.

LEE, S. H.; OE, T.; BLAIR, I. A. Vitamin C-induced decomposition of lipid hydroperoxides to endogenous genotoxins. **Science**, Washington, v. 292, n. 5524, p. 2083-2086, June, 2001.

LU, Q., QIU, X., HU, N., WEN, H., SU, Y., RICHARDSON, B. C. Epigenetics, disease, and therapeutic interventions. **Ageing Research Reviews**, 5(4), 449-467, 2006.

LUBRANO, C. et al. “Obesity and metabolic comorbidities environmental diseases?”. **Oxid Med Cell Longev**, 2013.

MEERAN, S. M., AHMED, A., TOLLEFSBOL, T. O. Epigenetic targets of bioactive dietary components for cancer prevention and therapy. **Clinical Epigenetics**, 1(3-4), 101-116, 2010.

MILNER, J. A. Nutrition and cancer: Essential elements for a roadmap. **Cancer Letters**, 269(2), 189-198, 2008.

MOLOGNONI, F et al. “Ras and Racl, frequently mutated in melanomas, are active by superoxide anion, modulate Dnmt1 level and are causally related no melanocyte malignant transformation”. **Plos one, inpress**. 2013.

MIZOCK, B. A. Immunonutrition and critical illness: an update. **Nutrition**, New York, v. 26, p.701-707. 2010.

MARTINDALE, R. G.; MCCLAVE, S. A.; VANEK, V. W.; MCCARTHY, M.; ROBERTS, P.; TAYLOR, B.; OCHOA J. B.; NAPOLITANO, L.; CRESCI, G. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: society of critical care medicine and american society for parenteral and enteral nutrition: executive summary. **Crit Care Medicine**, New York, v. 37, n. 5, p. 1757-1761, 2009.



NASCIMENTO, J. C.; ESTEVAM, E.; FÉLIX, A. C. F.; PAIVA, D. C. S.; MOREIRA, B. E. Análise do tempo de jejum inadequado em pacientes admitidos na UTI de um hospital oncológico. **Revista Científica da Faminas**, Muriae, v. 10, n. 2, p. 11-20, 2014.

NAVIAUX, R.K. “Oxidative shielding or oxidative stress?”. **Jornal Pharmacol. Exp. Ther.**, vol 342, nº 3, 2012.

ORDOVAS, J. Diet/ Genetic Interactions and Their Effects on Inflammatory Markers, 65(12), 203-207, 2007.

OLIVEIRA, H. S. D.; BONETI, R. S.; PIZZATO, A. C. Imunonutrição eo tratamento do câncer. **Ciência & Saúde**, v. 3, n. 2, p. 59-64, 2011.

PEREIRA FILHO, J.S.; BICALHO, L.; SILVA, D.A. Uso de própolis associada a outros componentes no tratamento de feridas oncológicas após excisão. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v. 3, n. 2, p. 15-25, 2012.

PFEIFER, G.P; BESARATINIA A. “UV wavelengh-dependent DNA damage and human non-melanoma and melanoma skin câncer” **photochem Photobiol Csi**, v. 11, nº1. 2012.

RUXTON, C. H. S., REED, S. C., SIMPSON, J. A., MILLINGTON, K. J. The health benefits of omega-3 polynsaturated fatty acids: A review of the evidence. **Journal oh Human Nutrition and Dietetics**, 20(3), 275-285, 2007.

ROMANI, M., PISTILLO, M. P., BANELLI, B. Environmental Epigenetics: Crossrooad between Public Health, Lifestyle, and Cancer Prevention. **Biomed Res Int**, 5(8), 79-83, 2015.

SUKSOMBOM N, et al. “ Effects of vitamin E supplementation on glyacaemic control in type 2 diabetes: systematic review of randomized controlled trials. “ **Jornal Clin Pharm. Ther**, vol 36. 2011.

SZARC VEL SZIC, K., DECLERCK, K., VADAKOVIC, M., VANDEN BERGHE, W. From inflammaging to healthy aging by dietary lifestyle choices: is epigenetics the key to personalized nutrition? **Clinical Epiganatics**, 7(1), 33, 2015.

SOSA, V, et al. “Oxidative stress and câncer: na overview”. **Ageing Res. Re v**, vol 12 nº1, 2013.

TAKASASHINA, A; FALLER, D.V. “Targeting the RAS oncogene”. **Expert Opin Ther Targets**, vol. 17, nº 5. 2013.

TROTTER, S.C. et al. “ A global review of melanoma follow-up guidelines”. **Jornal Clin Aesthet Dermatol**, vol. 6, nº9. 2013.

TRIVEDI, R., PATEL, P. N., JANI, H. J., TRIVEDI, B. A., Nutrigenomics: From molucular nutrition to prevention of disease. **BioTechnology: Na Indian Journal**, 5(2), 112-116, 2011.

TRUJILLO, E., DAVIS, C., MILNER, J. Nutrigenomics, proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics. **Journal of the American Dietetic Association**, 206(3), 403-413, 2006.



VAISSIÈRE, T., SAWAN, C., HERCEG, Z. Epigenetic interplay between histone modifications and DNA methylation in gene silencing. **Mutation Research – Reviews in Mutation Research**, 659(1-2), 40-48, 2008.

WAHLQYIST, M.L. “Antioxidant relevance to human health”. Asia Pac. **Jornal Clin Nutr**, vol, 22, n°2, 2013.

ZHANG, Y.; GU, Y.; GUO, T.; LI, Y.; CAI, H. Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: A systematic review of randomized controlled trials. **Surgical Oncology**, Oxford, v. 21, p. 87-95, 2012.

