



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE CURSO DE MEDICINA**

**COMPARATIVO DE AÇÃO DA FUcoxantina EM
GLIOBLASTOMA E TUMORES DO TRATO
GASTROINTESTINAL**

**Florianópolis
2022
Irian Ramos**

IRIAN RAMOS

**COMPARATIVO DE AÇÃO DA FUCOXANTINA EM
GLIOBLASTOMA E TUMORES DO TRATO
GASTROINTESTINAL**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa
Catarina, como requisito para a conclusão do Curso de
Graduação em Medicina**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2022**

IRIAN RAMOS

**COMPARATIVO DE AÇÃO DA FUCOXANTINA EM
TUMORES DO TRATO GASTROINTESTINAL E
GLIOBLASTOMA MULTIFORME**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa
Catarina, como requisito para a conclusão do Curso de
Graduação em Medicina**

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Edvard José de Araújo
**Professora Orientadora: Prof^a Dr^a Cláudia Beatriz Nedel Mendes de
Aguar**

Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2022

Ramos, Irian.

Comparativo de ação da fucoxantina em tumores do trato gastrointestinal e glioblastoma multiforme.

Irian Ramos – Florianópolis 2022.

Xp.

Orientadora: Cláudia Beatriz Nedel Mendes de Aguiar
Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade Federal de Santa Catarina – Curso de Graduação em Medicina.

1. Fucoxantina 2. Glioblastoma multiforme 3. Tumores do trato gastrointestinal

I. Título

Agradecimentos

Primeiramente gostaria de agradecer meus pais pelo apoio financeiro sem o qual eu não teria conseguido chegar até aqui, mas principalmente minha mãe que sempre foi minha maior apoiadora e incentivadora nos estudos.

Agradeço também à UFSC por todas as oportunidades e qualidade de ensino que me foi oferecida durante esses 6 anos.

Um obrigado especial à minha orientadora, Prof^a Dr^a Cláudia Beatriz Nedel Mendes de Aguiar, que desde o começo me ajudou e me apoiou nos momentos que mais precisei.

Não poderia deixar de fora destes agradecimentos meu namorado, Rodrigo Ramos. Ele foi e continua sendo uma peça fundamental da estrutura que tenho hoje para continuar seguindo em frente.

E um muito obrigado para todos meus amigos, que fizeram, mesmo os piores dias, serem mais leves e suportáveis nessa difícil jornada.

Só estou onde estou por conta da existência do ensino público de qualidade. Logo, dedico este trabalho ao acesso à educação, direito universal. Usarei desta oportunidade para trabalhar em prol de outro direito universal: acesso à saúde de qualidade.

Dedico também a todos que me ajudaram nesta jornada até então. A ajuda de vocês foi essencial! ❤️

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|---------------|--|
| 5-FU | 5-fluorouracil |
| α -SMA | Actina alfa de músculo liso |
| AKT | Proteína B quinase |
| Anxa10 | Anexina A10 |
| AOM/DSS | Ozoximetano e sulfato de sódio dextrano |
| APAF1 | Fator de ativação 1 da protease apoptótica |
| BECN1 | Beclin-1 |
| BHE | Barreira hematoencefálica |
| Btla | Atenuador de linfócitos B e T |
| CAF | Fibroblasto associado à câncer |
| CAT | Atividade das enzimas catalase |
| CCR | Receptor de quimiocina C-C |
| CCSC | Células tronco de câncer colorretal |
| CDK1 | Ciclina dependente de quinase 1 |
| CHC | Carcinoma hepatocelular |
| cIAP-1 | Inibidor celular da proteína de apoptose - 1 |
| CLIC4 | Canal intracelular 4 de cloreto |
| CME | <i>Chaetceros calcitrans</i> |
| CRC | Câncer colorretal |
| CYCS | Citocromo C |

| | |
|-------------------------------|--|
| DAPI | Rodamina 123,4'-6'-diamino-2-fenil-indol |
| DCFH-DA | Diacetildiclorofluoresceína |
| <i>DC-like cells</i> | Células semelhantes a células dendrítica |
| DEN | Dietilnitrosamina |
| DHGNA | Doença hepática gordurosa não alcoólica |
| DRGE | Doença do refluxo gastroesofágico |
| EGFR | Receptor do fator de crescimento epidérmico |
| EHNA | Esteatose hepática não alcoólica |
| ERK | Quinase regulada por sinal extracelular |
| ERO | Espécie reativa de oxigênio |
| Fx | Fucoxantina |
| FxRF | Fração rica em fucoxantina |
| FxOH | Fucoxantíol |
| GBM | Glioblastoma multiforme |
| GC-MS | Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas |
| GPCR | Receptor acoplado à proteína G |
| H ₂ O ₂ | Peróxido de hidrogênio |
| HPV | Papilomavírus humano |
| IDH | Isocitrato desidrogenase |
| JAK2 | Janus quinase 2 |
| JNK | C-jun N-terminal quinase |

| | |
|----------|---|
| MAP1LC3A | Cadeia leve 3 da proteína 1 associada a microtúbulos |
| MAPK | MAP quinase |
| MEC | Matriz extracelular |
| MET | Microscopia eletrônica de transmissão |
| MEV | Microscopia eletrônica de varredura |
| MMP | Metaloproteinase |
| MTT | 3-(4,5-dimetil-2-tiazoli)-2,5difetil-2H-tetrazólios |
| NCAM2 | Molécula de adesão celular neuronal 2 |
| NF-kB | Fator nuclear kappa beta |
| NOD-SCID | Não obeso diabético/imunodeficiência combinada severa |
| NOS | <i>Not otherwise specified</i> |
| NP | Nanopartícula |
| NRF2 | Fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| P13K | Fosfatidilinositol 3-quinase |
| PARP | Polimerase poli (ADP-ribose) |
| pFAK | Fosfo-quinase de adesão focal |
| PPAR | Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma |
| pSmad2 | Fosfo-as mães contra o homólogo decapentaplégico 2 |
| PVP | Polivinilpirrolidona |
| Rho | Proteína r |
| RNM | Ressonância magnética |

| | |
|--------|---|
| S100A8 | Calgranulina A |
| siRNA | RNA de interferência |
| SNC | Sistema nervoso central |
| SOD2 | Superóxido dismutase 2 |
| STAT | Transdutor de sinal e ativadores de transcrição |
| TAM | Macrófago associado à tumor |
| TGF-B | Fator de crescimento transformador |
| TGI | Trato gastrointestinal |
| UFSC | Universidade Federal de Santa Catarina |
| Wnt | <i>Wingless/Integrated</i> |
| XIAP | Proteína de apoptose ligado ao X |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| TABELA 1 - Tipos de tumores do SNC e suas respectivas características de acordo com a OMS..... | 48 |
|--|----|

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - 4 diferentes pacientes com GBM que ilustram a heterogeneidade anatômica da lesão. As imagens ponderadas em T1 com contraste em corte axial demonstram aparecimento do GBM: (a) realce em perímetro de massa com necrose central no lobo parietal direito com edema circundante; (b) massa irregular com realce que atravessa o corpo caloso; (c) massa com realce bem circunscrita no lobo frontal esquerdo sem edema associado; (d) massa infiltrativa mal definida no lobo frontal medial esquerdo sem necrose aparente.....49

FIGURA 2 -: Imagem de RM coronal aprimorada ponderada em T1 mostrando uma lesão irregular sem realce ao centro com margens realçadas invadindo os lobos frontais (A). Notável aspecto paradólico de uma borboleta (B).....49

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| LISTA DE ABREVIATURAS | 7 |
| LISTA DE TABELAS | 11 |
| LISTA DE FIGURAS | 12 |
| RESUMO | 14 |
| ABSTRACT | 15 |
| 1. INTRODUÇÃO | 16 |
| 1.1 Câncer e tumores do sistema nervoso central | 16 |
| 1.2 Gliomas e glioblastoma multiforme | 16 |
| 1.3 Tumores do trato gastrointestinal | 17 |
| 1.4 Fucoxantina | 19 |
| 2. OBJETIVOS | 20 |
| 3. MÉTODOS | 21 |
| 3.1 Pesquisa da literatura | 21 |
| 3.2 Coleta de dados e comparação de resultados | 21 |
| 4. RESULTADOS | 22 |
| 4.1 Artigos sobre Fx e GBM | 22 |
| 4.2 Artigos sobre Fx e tumores do TGI | 23 |
| 4.3 Semelhanças de ação da Fx em GBM e tumores do TGI | 29 |
| 4.4 Diferenças de ação da Fx em GBM e tumores do TGI | 30 |
| 5. DISCUSSÃO | 31 |
| 6. CONCLUSÃO | 33 |
| REFERÊNCIAS | 34 |
| NORMAS ADOTADAS | 47 |
| TABELAS | 48 |
| FIGURAS | 49 |

RESUMO

Câncer é um grupo diverso de doenças reunidas em um mesmo termo por possuir características semelhantes, tais quais o crescimento desordenado de células, capacidade de invasão de tecidos adjacentes ou à distância e perda de função. Deste grupo parte é composta pelos gliomas, representando cerca de 80% dos tumores do SNC. O glioblastoma multiforme (GBM) é o tipo de glioma mais prevalente e mais agressivo dos tumores malignos do SNC, além de ter um dos piores prognósticos com sobrevivência de 32% em 12 meses após o diagnóstico, mesmo com a terapêutica atual. Tal terapia consiste em ressecção cirúrgica quando possível, havendo alta taxa de recorrência, radioterapia e quimioterapia com temozolomida. Sua agressividade, resistência e má delimitação são os seus principais fatores contribuintes para o reservado prognóstico do GBM. Essas características são devidos à sua fisiopatologia de alta capacidade proliferativa, migratória, invasiva, de evasão à apoptose, alta taxa de quimiorresistência e proliferação microvascular. Logo, terapias alternativas e complementares se fazem necessárias para o GBM. Compostos de fontes naturais têm se mostrado promissores aliados para o tratamento em câncer, sendo essas fontes, principalmente, algas marinhas comestíveis. Um desses compostos é a Fucoxantina (Fx), um abundante carotenoide marinho responsável pela cor marrom de algas pardas, com ações datadas em inflamação, oxidação, obesidade, diabetes e vários tipos de tumores. Desses tipos tumorais onde foi visto a ação da Fx, vários são os de TGI, tendo estudos *in vitro*, *in vivo* e clínicos. Então, o presente trabalho buscou comparar a ação da Fx em GBM e tumores do TGI, a fim de entender semelhanças e diferenças da resposta à Fx e mecanismos envolvidos, visando tal futura terapia alternativa e complementar necessária. Este comparativo foi realizado através de uma revisão bibliográfica de artigos selecionados nas bases de dados PubMed e Repositório Institucional da UFSC, sendo artigos que relacionam Fx com GBM e Fx com tumores do TGI.

Palavras chaves: glioma, glioblastoma multiforme, câncer, tumores do TGI, fucoxantina, carotenoide

ABSTRACT

Cancer is a diverse group of diseases reunited on a single term for having similar characteristics, like the disordered growth of cells, capability of adjacent or distant tissues invasion and loss of function. Part of this group is composed of gliomas, representing about 80% of the central nervous system (CNS). The glioblastoma multiforme (GBM) is the most prevalent and aggressive kind of glioma of the CNS malignant tumors, having one of the worst prognosis with 32% of survival in 12 months after the diagnosis, even with the current therapy. Such therapy consists of surgical resection when possible, having high rates of recurrence, radiotherapy and chemotherapy with temozolomide. Its aggressiveness, resistance and bad limitation are its main contributing factors for the reserved GBM prognosis. These characteristics are due to its pathophysiology of high proliferative capability, migratory, invasive, apoptosis evasion, high rates of chemoresistance and microvascular proliferation. Therefore, alternative and complementary therapies are necessary for GBM. Compounds from natural sources have been shown to be promising allies for the treatment of cancer, edible seaweed being, mainly, these sources. One of these compounds is the Fucoxanthin (Fx), an abundant marine carotenoid responsible for the color of brown algae, with dated actions in inflammation, oxidation, obesity, diabetes and many kinds of tumors. From these tumor types, where its been seen the effect of Fx, many are of the gastrointestinal tract (GIT), having *in vitro*, *in vivo* and clinical studies. Hence, the present study sought to compare the action of Fx in GBM and in GIT tumors, in order to understand similarities and differences of the response to Fx and its mechanism involved, aiming such alternative and complementary therapy needed. This comparative was performed by a literature review of articles selected from the data base PubMed and Institutional Repository of the Federal University of Santa Catarina (UFSC), them being articles that relate Fx with GBM and Fx with GIT tumors.

Keywords: glioma, glioblastoma, cancer, GIT tumors, fucoxanthin, carotenoid

1.0 Introdução

1.1 Câncer e tumores do sistema nervoso central (SNC)

O câncer é caracterizado pelo crescimento desordenado de células que podem invadir tecidos vizinhos ou à distância¹. As causas de câncer podem ser genéticas, por carcinógenos, hormônios, vírus ou o conjunto desses fatores^{2,3}.

A grande maioria dos casos de câncer estão associados ao hábito de vida e a menor parte por conta de fator genético. Porém, tumores do SNC parecem receber pouca influência do meio externo tendo discreto aumento de incidência com o uso de radioterapia em cabeça e pescoço, alimentação contendo nitrito de sódio e, embora controverso, exposição a campos eletromagnéticos^{4,5,6}.

Os tumores de SNC ocupam a 10^a posição em incidência de tumores em homens e a 11^a para mulheres⁷. Apesar de representarem menos de 2% da incidência de câncer, eles apresentam alta taxa de mortalidade⁴ sendo os gliomas o tipo mais comum de tumor maligno do SNC, correspondendo a 26,6% de todos os tumores do SNC e a 80,9% dos tumores malignos do SNC^{5,8}.

1.2 Gliomas e glioblastoma multiforme (GBM)

Gliomas são primários quando originam de astrocitomas de graduação menor ou secundários quando originários de metástase⁹.

Baseado na semelhança com as linhagens gliais, os gliomas são reconhecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como 7 diferentes tipos tumorais e organizados em 4 níveis de malignidade¹⁰ (Tabela 1). Dentre esses tipos, encontram-se os astrocitomas, semelhantes aos astrócitos, células de suporte estrutural e metabólico que regulam as concentrações iônicas no espaço extracelular, modulam as transmissões via sinapse, liberam neurotransmissores, fazem parte da barreira hematoencefálica, dentre outros⁸.

Astrocitomas de grau I e II possuem prognósticos melhores e ocorrem mais em jovens, ao passo que os de grau III e IV são mais agressivos e ocorrem mais em pessoas com mais idade⁸.

O GBM é classificado como grau IV e, além de mais agressivo entre os gliomas¹¹, é o tumor maligno mais prevalente, tanto em tumores do SNC de forma geral quanto em gliomas. Também, tem um prognóstico bem reservado, onde aproximadamente apenas 32% dos pacientes sobrevivem por mais de 12 meses após diagnosticados¹².

Ele possui subdivisões, segundo a OMS, a partir da expressão de Isocitrato desidrogenase (IDH), uma enzima do ciclo do ácido tricarboxílico que sofre mutações no início da formação do glioma¹³. Essa subdivisão é feita em GBM, IDH-*wildtype*, sendo tumores primários que correspondem aproximadamente à 90% dos casos e que predominam em pessoas com mais idade; GBM, IDH-mutante, que são tumores secundários ocorrendo em cerca de 10% dos casos e acomete predominantemente pessoas jovens; e GBM, NOS (*Not Otherwise Specified*), referindo-se aos tumores em que a avaliação do IDH não pode ser feita¹⁴.

O GBM, nos exames de imagem, mostra-se como uma massa de difícil delimitação que se expande na substância branca do cérebro, podendo apresentar necrose no centro do tumor, hemorragias, cistos, edema no perímetro do tumor e herniações que causam desvio da linha média (Figura 1). “Tumor em asa de borboleta” (Figura 2) é um achado de imagem que pode acontecer quando o tumor passa para o hemisfério contralateral infiltrando-se pelo corpo caloso¹⁵.

Histopatologicamente, os GBMs apresentam intensa proliferação vascular no tecido nervoso e adjacentes que assemelham-se com glomérulos renais, sendo denominados pseudo-glomérulos. Os pseudo-glomérulos têm células endoteliais em grande número e com núcleos tumefeitos, causadores de trombozes e conseqüentemente necrose coagulativa que é frequentemente presente no centro desses tumores (Figura 1). Por fim, sua má delimitação deve-se à alta atividade mitótica e capacidade de infiltrar-se em tecido saudável¹⁵ (Figura 1).

Clinicamente, a progressão do tumor gera déficits neurológicos focais e hipertensão intracraniana, devendo-se realizar ressonância magnética (RNM) ou PET Scan e posteriormente biópsia ou ressecção cirúrgica para diagnóstico⁹.

A terapia para GBM consiste em ressecção cirúrgica, quando esta for possível, associado à radioterapia e quimioterapia¹⁶. A droga de escolha para quimioterapia é a Temozolomida, sendo o quimioterápico mais eficaz no tratamento para GBM, aumentando a sobrevida mediana dos pacientes^{16,17}.

No entanto, ainda com a existência de tais terapias, o tempo de vida por mais de 36 meses é alcançado apenas por 12% dos pacientes após o diagnóstico¹⁸. Tal baixa sobrevida deve-se à alta taxa de progressão do GBM, uma vez que suas células têm alta capacidade proliferativa, migratória, invasiva, de evasão à apoptose, alta taxa de quimiorresistência¹⁹ e possuem alto grau de proliferação microvascular²⁰.

1.3 Tumores do trato gastrointestinal (TGI)

Dentre os tumores do TGI, os de cólon, reto, estômago, cavidade oral e esôfago são os mais incidentes, ocupando a 2^a, 4^a, 5^a e 6^a posições, respectivamente, de incidência estimada em homens, no ano de 2020 no Brasil. Em mulheres a incidência estimada para neoplasia de cólon e reto e estômago, nesse mesmo período, ocuparam o 2^o e 6^o lugar de incidência respectivamente, mostrando o menor acometimento em mulheres de tumores deste sistema⁷. Com menor frequência aparecem as neoplasias de vesícula biliar, fígado e pâncreas²¹.

A maioria dos cânceres colorretais (CRCs) acontecem de forma esporádica (75%), eles são adenocarcinomas e estão associados fortemente a fatores externos como: consumo de carne vermelha, álcool e obesidade. Doenças inflamatórias intestinais (Retocolite Ulcerativa e Doença de Crohn) e condições genéticas (Polipose Adenomatosa Familiar, Síndrome de Lynch, parente de 1^o grau com histórico de câncer colorretal) são responsáveis pelas outras 25% das neoplasias de cólon e reto. O rastreamento sistemático resultou em aumento de sobrevida e diminuição da incidência; o seu tratamento é curativo, quando há possibilidade de ressecção cirúrgica e paliativo com quimioterapia e radioterapia quando há metástase²².

O câncer gástrico está em sua maior parte associado com a *Helicobacter pylori*, dieta com alimentos em conserva, defumados, sal e nitritos, além de alcoolismo e tabagismo. O contexto genético é presente também em cerca de 15% dos casos. A maioria dos tumores gástricos são adenocarcinomas que são diagnosticados quando não há chance de cura (ressecção cirúrgica), onde a terapêutica limita-se à quimioterapia e radioterapia paliativa²³.

Por sua vez, as neoplasias de cavidade oral têm sua origem em 90% de células do epitélio escamoso por mutações acumuladas devido, principalmente, ao etilismo e tabagismo, além de exposição desprotegida ao sol e infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV). Esses tumores também são majoritariamente diagnosticados em estágios mais avançados, onde o tratamento visa retardo da progressão da doença e aumento de sobrevida através de radioterapia e quimioterapia. Cirurgia em sua maior parte é curativa, porém só é possível em estágios iniciais²⁴.

Tumores de esôfago, similarmente, têm relação com hábitos como tabagismo e etilismo em neoplasias de células escamosas e de condições como Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) para desenvolvimento de câncer originado de células glandulares²⁵. A incidência varia do tipo escamoso para glandular conforme progressão craniocaudal do esôfago, sendo que a maioria das neoplasias de esôfago acontecem nos dois terços distais²⁶. Sua letalidade é muito alta, tendo número de diagnósticos e de mortes por câncer esofágico muito próximos, devendo-se sobretudo ao estágio avançado em que esses tumores são diagnosticados. O tratamento é curativo com cirurgia quando possível e paliativo com quimioterapia e radioterapia²⁷.

Menos frequente, observa-se as neoplasias de vesícula biliar, que são associadas com colelitíase, inflamação crônica, infecção crônica por *Salmonella* e malformações nos ductos biliares. Este tumor também é diagnosticado majoritariamente em fases avançadas com metástase, tendo alta letalidade e tratamento paliativo com quimioterapia e radioterapia. Cura é possível por meio de ressecção cirúrgica quando diagnosticado em estágio inicial da doença²⁸.

Ademais, cânceres de fígado são majoritariamente Carcinomas Hepatocelulares (CHCs), que tem origem etiológica em fatores que causam inflamação crônica do fígado decorrendo em cirrose como hepatite viral, tanto por vírus B como vírus C, etilismo, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), esteatose hepática não alcoólica (EHNA), hepatite autoimune e hemocromatose. Com menor frequência ainda, ocorrem os colangiocarcinomas, hepatoblastomas e hemangiossarcomas²⁹. Seu diagnóstico é majoritariamente em fases mais avançadas, tendo tratamento paliativo com embolização, radioterapia, quimioterapia e tratamento curativo com ressecção cirúrgica, transplantes ou ablação em fases iniciais³⁰.

Finalmente, os cânceres de pâncreas são majoritariamente adenocarcinomas ductais, sendo infrequentes suas outras formas como tumores neuroendócrinos, tumores de células acinares e carcinoma adenoescamosos. Os maiores fatores de risco associados são tabagismo e obesidade. Novamente, tumores de pâncreas possuem alta letalidade, além de ter diagnóstico em maior parte quando as chances de cura por cirurgia já passaram, tendo tratamento paliativo com quimioterapia e radioterapia³¹.

Este grupo vasto de doenças tem sido alvo de terapias alternativas, complementares e preventivas, sendo uma delas advindas da dieta, onde se tem demonstrado pela literatura

diversos compostos naturais presentes nela que colaboram para ação e prevenção em tumores^{32,33}.

1.4 Fucoxantina

A Fucoxantina (Fx) é um desses componentes. Ela é um carotenoide presente em macro e microalgas, sendo responsável pela coloração característica de algas marrons³⁴.

A população asiática possui menor incidência de tumores encefálicos³⁵, uma das possibilidades discutidas é pela presença significativa de algas pardas na dieta asiática como em wakame (*Undaria pinnatifida*) e konbu (*Laminaria japonica*), possuindo grande quantidade de Fx nelas³⁶.

Quando ingerida, a Fx é metabolizada em Fucoxantanol (FxOH), que apresenta também grandes efeitos anti-cancerígenos, superiores ao da própria Fx³⁷.

Já se tem descrito para a Fx efeitos antioxidantes³⁸, antidiabéticos³⁹ e antitumoral em câncer de pulmão⁴⁰, leucemia promielocítica³⁴, câncer de cólon⁴¹, câncer de próstata⁴², câncer hepático⁴³, câncer gástrico⁴⁴, neuroblastoma⁴⁵ e em glioblastoma⁴⁶.

A Fx age inibindo a invasão, migração, proliferação celular, indução de apoptose³⁶, além de ser citotóxica apenas para células tumorais⁴⁷ e atravessarem a barreira hematoencefálica (BHE)⁴⁸.

Foi demonstrado que a ação anti-invasiva e anti migratória da Fx ocorre pela diminuição das metaloproteinases (MMPs) que degradam o colágeno tipo IV durante a invasão celular e pela diminuição da adesão celular na matriz extracelular (MEC), relacionada com a diminuição da laminina, uma glicoproteína que faz parte do processo de ancoragem das células ao substrato⁴⁹.

Já a ação antiproliferativa é causada principalmente pela parada do ciclo celular nas fases G0/G1⁵⁰, G1⁵¹ e G2/M através da inibição da expressão de proteínas importantes deste processo como a survivina⁵², pRb, ciclina D1, ciclina D2 e aumento da expressão de proteínas com ação inibitória do ciclo celular como as p15INK4B e p27KIP1⁵⁰.

Sua capacidade de indução à apoptose ocorre com o aumento de genes e proteínas pró apoptóticas como as caspases e produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs)^{53,54,55}

Apesar de seus benefícios datados em múltiplos problemas de saúde, não se tem delimitado exatamente os mecanismos de atuação da Fx, devendo-se assim ter mais estudos a seu respeito como possível terapêutica alternativa, complementar ou mesmo preventiva para câncer de forma geral e principalmente em GBM.

Diante o exposto sobre a fisiopatologia do GBM, sua agressividade e baixa sobrevida mesmo com intervenção, faz-se necessárias alternativas terapêuticas para tratamento complementar para o mesmo, sendo uma delas o uso de fucoxantina que tem se mostrado uma substância anticancerígena. Sendo a Fx já previamente estudada em diversos tumores do TGI e tendo promissores resultados, tem-se, então, uma boa fonte comparativa de sua ação.

2.0 Objetivos

Sendo assim, o presente trabalho busca comparar a ação da Fx em tumores do TGI com a ação sobre GBM a fim de entender semelhanças e diferenças em sua resposta à Fx e mecanismos envolvidos, visando uma futura terapêutica alternativa ou complementar para o tratamento de GBM.

3.0 Métodos

3.1 Pesquisa da literatura

A busca dos 16 artigos escolhidos se deu pela pesquisa avançada das palavras chaves “Fucoxanthin AND Cancer” e “Fucoxanthin AND Glioblastoma”, respectivamente, nas bases PubMed e Repositório institucional da UFSC.

Os critérios de inclusão foram a data de publicação após o ano de 2017, para obtenção de estudos mais atuais, escrita em inglês ou português e disponibilidade gratuita na íntegra nas plataformas online. O resultado foi de 49 artigos da pesquisa de “Fucoxanthin AND Cancer”, todos em inglês, e 3 da pesquisa de “Fucoxanthin AND Glioblastoma”, 1 em inglês e 2 em português. Os critérios de exclusão foram a não abordagem no Abstract do artigo sobre a correlação da Fx com pelo menos 1 tumor do TGI.

Foram excluídos então, 33 artigos do resultado da pesquisa de “Fucoxanthin AND Cancer”, resultando, assim, em 13 artigos sobre Fx e tumores do TGI e 3 artigos sobre Fx e GBM.

3.2 Coleta de dados e comparação de resultados

Após a seleção dos artigos segundo os critérios supracitados, foi realizada a leitura integral dos artigos selecionados para coletar as informações referentes à ação da Fx em tumores do TGI e GBM. O seguimento foi feito com a comparação dos resultados e mecanismos coletados entre tumores do TGI e GBM.

4.0 Resultados

4.1 Artigos sobre Fx em GBM

- Estudos *in vitro*

Pruteano *et al.*⁵⁶ em seu estudo *in vitro* com a linhagem celular comercial U87MG de GBM humano testou a ação conjunta e separada da Fx e do LY-294002, um inibidor sintético da fosfatidilinositol 3-quinases (P13K), que é uma importante via de regulação do ciclo celular relacionado à quiescência, proliferação e longevidade do câncer⁵⁷. O estudo foi realizado principalmente através da análise da expressão gênica desta linhagem celular de GBM na presença de diferentes concentrações de Fx e LY-294002. Seu estudo inicialmente demonstrou diminuição da proliferação com alteração de estrutura das células de GBM tratadas com ambos compostos, apresentando fragmentação nuclear, estruturas parecidas com pseudópodos e com menor aderência ao substrato além de revelar aumento de apoptose e necrose após 24 e 48 horas com tratamento com Fx à 20 μ M. Esta concentração foi posteriormente adotada como padrão para este estudo, já que concentrações maiores provocaram morte celular o que impedia a avaliação da ação de ambos compostos. Os mecanismos para tais efeitos foram analisados pela expressão de marcadores genéticos que resultaram majoritariamente na redução de expressão de genes, sendo feita a comparação dos 25 genes mais alterados na presença de ambos compostos. A Fx induziu no marco de 24 horas um aumento de 10 genes expressos na via P13K sendo associados à uma resposta de sobrevivência tumoral, mas que não se mantém até o marco de 48 horas, apenas 5 se mantiveram aumentados, ao passo que há diminuição de 24 genes nas mesmas 24 horas que majoritariamente se mantém até o marco de 48 horas. Um dos genes aumentados que permaneceram foi o Janus quinase 2 (JAK2), um importante gene que atua na manutenção da via P13K, sendo considerado um marcador de resposta pró proliferativa de sobrevivência do tumor. A Fx também atuou na via do Retinoblastoma, via esta também relacionada à supressão tumoral, diminuindo a expressão de 42 genes nas primeiras 24 horas, mantendo inibido 12 destes genes em 48 horas, sendo eles principalmente efetores finais do ciclo celular como as ciclinas dependente de quinases CDK1 e CDK2 juntos das ciclinas D4 e D6 e o principal iniciador do ciclo celular E2F. Ademais houve o aumento da expressão do gene TP53 que é antitumoral⁵⁸ além de a Fx também apresentar efeito sinérgico com o LY-294002 atuando em diferentes genes nas mesmas vias.

O estudo *in vitro* do trabalho de conclusão de curso de Pinto⁵⁹ com o objetivo de avaliar a ação da fucoxantina sobre a laminina, uma glicoproteína cuja função é fazer a adesão celular à MEC, foi realizado com a cultura primária de GBM ressecado cirurgicamente de uma paciente. Neste estudo também foi demonstrado o efeito citotóxico da Fx sobre as células tumorais. Em uma concentração de 100 μ M, houve redução da viabilidade em 30% das células e redução da adesão celular após 24 horas de tratamento. Foi realizada também a imunocitoquímica com anticorpo específico para a laminina evidenciando à microscopia grande diminuição desta glicoproteína, sendo então esse efeito associado à diminuição da adesão celular e conseqüentemente diminuição da migração e viabilidade celular.

- Estudo *in vitro* e *in vivo*

A tese de mestrado de Lopes *et al.*⁶⁰ foi outro estudo com GBM ressecado cirurgicamente de uma paciente e cultura das linhagens de GBM humano A172 e glioma de rato C6 tratados com Fx nas concentrações de 40, 70, 100 e 150 μ M. Em concentração de 100 μ M, a Fx reduziu a viabilidade celular de todas as 3 linhagens celulares em 50%. Em cultura de células saudáveis (astrócitos murinos), a Fx foi tóxica apenas a partir da concentração de 150 μ M, diminuindo a viabilidade celular de tais células em 40%, porém abaixo de 100 μ M não alterou viabilidade destas células, evidenciando o efeito citotóxico da Fx apenas em células tumorais quando acima da concentração de 100 μ M. A partir deste ponto as concentrações utilizadas foram de até 100 μ M. A Fx também diminuiu em cerca de 45% a marcação de células em proliferação, além de diminuir o potencial clonogênico das células de GBM, tendo menor número de clones advindos de uma única célula após 12 dias de tratamento, quando comparadas ao grupo controle. Foram também realizados os ensaios de *Transwell* e *Wound healing* para avaliação da migração celular. No teste de *Wound Healing* não se mostrou alteração no comprimento do *scratch* após 24 horas de tratamento, evidenciando o impedimento da migração celular. Já no teste de *Transwell* obteve-se uma migração 70% menor nas células tratadas com Fx, quando comparado ao grupo controle. O ensaio de *Transwell* revestido de *matrigel* também evidenciou redução de cerca de 90% de invasão das células de GBM. A citometria de fluxo resultou em formação de aproximadamente 45% de células apoptóticas, sem evidenciar necrose. Também foram visualizados por microscopia eletrônica de varredura (MEV) e de transmissão (MET), além do ensaio de coloração de Hoechst, alterações morfológicas e ultraestruturais das células. Essas alterações são compatíveis com formação de corpos apoptóticos. O tratamento com Fx também diminuiu o potencial de membrana mitocondrial em cerca de 41%, além de diminuir em aproximadamente 89% a produção de ATP nas células tratadas com a concentração de 100 μ M de Fx. Na cultura de células endoteliais de veia umbilical humana (HUVECs) tratadas com Fx, não houve inibição da migração celular, mas houve inibição do processo de tubulogênese. Foi realizada também a investigação *in vivo* da Fx sobre a angiogênese da membrana vitelínica de codorna que mostrou redução da vascularização da membrana vitelínica comparado com o controle.

4.2 Artigos sobre Fx em tumores do TGI

- Estudo *in vitro* e *in vivo*

No estudo de Terasaki *et al.*⁶¹, foi visto o efeito do FxOH, na cultura *in vitro* de células tronco de câncer colorretal (CCSC) com marcadores CD44 e EpCAM em grande quantidade (CD44*high*/EpCAM*high*), grande quantidade de CD44 e pouco EpCAM (CD44*high*/EpCAM*low*) e pouco CD44 e muito EpCAM (CD44*low*/EpCAM*low*), sendo elas analisadas e separadas através de citometria de fluxo. Ambos os marcadores possuem ação reguladora de sinalização, migração, proliferação, diferenciação celular e metástase. Também foi avaliado o efeito de FxOH em colonosferas formadas pela linhagem de célula de câncer colorretal HT-29 e *in vivo* com xenoenxerto da colonosfera formada em camundongos. Houve

diminuição da viabilidade celular de forma dose dependente, sendo as células CD44*high*/EpCAM*low* as menos responsivas. As células CD44*low*/EpCAM*high* tiveram maior redução de viabilidade apresentando 18,1% menor viabilidade na concentração de 2µM de FxOH quando comparada ao controle. As colonosferas tratadas com FxOH também tiveram redução de viabilidade de forma dose dependente, sendo a redução da viabilidade de 95,9% na concentração de 5µM. Houve também a desintegração da colonosfera, condensação de cromatina e fragmentação do núcleo, características essas de apoptose. A expressão molecular nas colonosferas tratadas com FxOH também foi avaliada, tendo notável redução da expressão da P13K, de receptores ativados por proliferadores de peroxissoma β/δ (PPAR β/δ) e PPAR γ, sendo essas última proteínas nucleares receptoras que agem na proliferação tanto de células saudáveis quanto células tumorais. No xenoinxerto realizado nos camundongos, após o décimo dia de tratamento com FxOH, houve importante supressão do tamanho do tumor.

- Estudos *in vitro*

Em outro estudo conduzido por Terasaki *et al.*⁶² foi testado *in vitro* o efeito do FxOH na linhagem KMPC44 de câncer pancreático (PC) desenvolvidos em camundongos Ptf1aCre/+; LSL-k-rasG12D/+, um modelo murino de PC caracterizado pelo desenvolvimento de neoplasia intraepitelial pancreática. A avaliação do efeito do FxOH foi realizada através de citometria de fluxo, análise de microarranjo e *western blotting*. No tratamento das células neoplásicas com 5µM de FxOH por 2 dias houve redução do tamanho das colônias formadas em cerca de 50%, além de aumento de apoptose e indução de parada do ciclo celular na fase S em aproximadamente 5% comparadas ao grupo controle. Foram também analisadas mudanças transcricionais nas células KMPC44 tratadas por 1 dia com 5µM de FxOH resultando na alteração principalmente dos grupos gênicos envolvidos na regulação de adesão celular, adipogênese, apoptose, resposta imune, quimiocinas, proteínas do citoesqueleto, receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), receptor acoplado à proteínas G (GPCR), integrinas, interleucinas, MAP quinases (MAPK), fator nuclear kappa B (NF-kB), P13K/ proteína quinase B (AKT), fator de crescimento transformador (TGF-β), receptor *toll-like* e sinalização de *wingless/integrated* (Wnt). Foi avaliada também a presença de proteínas importantes desses processos e sinalizações através de *western blotting* resultando na diminuição da expressão, quando comparadas ao grupo controle, de receptor de quimiocina C-C 1 (CCR1), CCR4, molécula de adesão celular neuronal 2 (NCAM2), fosfo-quinase de adesão focal(Tyr397) (pFAK[Tyr397]), pPaxillina(Tyr31), ciclina D1, ciclina B1, pAKT(Ser473), pAKT(Thr308), fosfo-metiletilcetona1/2 (Ser217/221) (pMEK1/2[Ser217/221]) e fosfo-quinase regulada por sinal extracelular (Thr202/Tyr204) (pERK1/2[Thr202/Tyr204]), sendo elas proteínas relacionadas à sinalização em câncer de proliferação e resistência à apoptose. Houve também aumento de caspase-3 clivada (p17/p19), um marcador de apoptose.

Em um estudo *in vitro* feito por Iyappan *et al.*⁶³ foi visto o efeito da Fx e concentrações entre 25 e 200 µM/ml sob a cultura de células KB de carcinoma oral de células escamosas. A citotoxicidade foi avaliada pelo teste de redução do 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2, 5-difenil-2H-tetrazólio (MTT), enquanto a produção de EROs intracelular, MMP e indução de apoptose foram analisadas por Diacetildiclorofluoresceína (DCFH-DA), Rodamina 123, 4',6'-diamino-

2-fenil-indol (DAPI) e técnica de coloração dupla. Fx suprimiu de forma dose dependente a proliferação celular e reduziu a viabilidade celular em mais de 50% conforme aumento da dose (25 a 200 μ M/ml), sendo a redução de 50% à concentração de 50 μ M de Fx. O aumento da produção de EROs, indução de apoptose com visualização de encolhimento celular e redução de MMP também se deu de forma dose dependente da Fx, além da ação antioxidante das células tratadas com Fx também foi reduzida.

No estudo de Foo *et al.*⁶⁴ foi visto o efeito do extrato de *Chaetoceros calcitrans* (CME) que é uma alga unicelular e de sua fração rica em fucoxantina (FxRF) em células HepG2 de carcinoma hepatocelular humano e em fibroblastos embrionários de camundongo 3T3. A avaliação foi realizada por teste de citotoxicidade, observação morfológica e análise de ciclo celular. Ambos os compostos reduziram a viabilidade celular das células cancerígenas, tendo maior efeito a FxRF de forma concentração e tempo dependente até concentrações de 400 μ g/mL, chegando à redução de mais de 80% da viabilidade e não tendo efeito citotóxico em células 3T3, sendo as concentrações de 200 μ g/mL para a CME e 100 μ g/mL para FxRF o ponto de corte onde elas passaram a ser citotóxicas para células saudáveis também. A droga doxorubicina em sua forma pura teve efeito superior à FxRF e CME. A análise morfológica mostrou marcos de apoptose como encolhimento celular, fragmentação celular, corpos apoptóticos, condensação de cromatina, formação de bolhas, multinucleação, anormalidade de cristas mitocondriais e extrusão citoplasmática, sendo esses efeitos maiores no tratamento com FxRF, principalmente a condensação de cromatina. A análise de ciclo celular demonstrou a parada do ciclo nas fases G2/M, sobretudo para CME (32% em 72h) e G0/G1 para a FxRF (47,04% em 72h). Foi visto também a diminuição da expressão de vias sinalizadoras pelos 2 compostos como o AKT, ERK1/2 que levam à inibição da replicação de DNA e consequente morte celular e expressão de c-Jun N-Terminal quinase (JNK) que está relacionado à proliferação celular, sendo a FxRF mais efetiva em todas as inibições. FxRF mais que dobrou a expressão do fator de ativação 1 da protease apoptótica (APAF1) e citocromo C (CYCS), sendo que aumento da expressão do CYCS resultou na ativação de caspase-3 e caspase-9 decorrendo em apoptose. Finalmente, houve também indução de apoptose por aumento de EROs através da diminuição da expressão de genes antioxidantes como o superóxido dismutase 2 (SOD2) e atividade das enzimas catalase (CAT) por ambas substâncias.

Por sua vez, no estudo realizado por Sui *et al.*⁶⁵ foi tentado aumentar a estabilidade e biodisponibilidade da Fx pelo encapsulamento da mesma em polivinilpirrolidona (PVP) formando nanopartículas (NPs). Fx@PVP NPs foram avaliadas para identificar os melhores parâmetros de encapsulamento e sua ação em células Caco-2 de carcinoma colorretal humano. Seus parâmetros de morfologia, estabilidade, eficiência de encapsulamento e capacidade de carga foram ótimos na proporção 1:8 de Fx:PVP e mantiveram a liberação mais alta e por maior tempo da Fx num modelo *in vitro* de digestão. O teste de viabilidade com uso de Fx e Fx@PVP NP mostrou não ser citotóxico em condições normais, já quando há adição de peróxido de hidrogênio (H₂O₂), ocorre redução de viabilidade de forma dose dependente (cerca de 80%) sendo ela igual em concentrações de 40 μ M para ambas formas e apresentando maior citotoxicidade em concentrações menores com a forma Fx@PVP NP. Tal efeito tóxico foi às custas do aumento de EROs pela ação pró-oxidativa principalmente da Fx@PVP NP, induzindo à apoptose nas células tumorais sob ação de H₂O₂, sendo que no grupo controle

apenas com H₂O₂ as células Caco-2 resistiram à ação oxidativa. A Fx@PVP NP também mostrou ser mais efetiva em levar e manter a Fx de forma mais constante nas células cancerígenas.

Em seu estudo, Tamura *et al.*⁶⁶ comparou a ação da Fx com o FxOH em células HCT116 de câncer colorretal humano. Ambas as substâncias em ensaios de apoptose induziram à formação de células apoptóticas, principalmente FxOH, tendo um aumento de 52% a mais de apoptose à 10 µM de FxOH e 13% à 25 µM de FX em 48h. O ensaio de ciclo celular mostrou também grande parada do ciclo celular na fase subG1 após 48h de tratamento com FxOH. O uso de FxOH aumentou os níveis de NF-kB, então foi testado o efeito do FxOH junto com um inibidor de NF-kB, o SM-7368. Foram usados 5 µM de FxOH, sendo a concentração que induziu aumento de NF-KB e 20 µM de SM-7368, sendo que este último sozinho não induziu apoptose. Os resultados chegaram a mais de 85% de apoptose no cotratamento. Foi visto que no tratamento apenas com FxOH à 5 µM houve redução do inibidor da proteína de apoptose ligado ao X (XIAP) e do inibidor celular da proteína de apoptose-1 (cIAP-1), já o cotratamento com SM-7368 aumentou grandemente a quantidade de polimerase poli (ADP-ribose) (PARP) clivada, proteínas que fazem parte do processo de reparação de dano em DNA e são alvos de terapia para câncer por induzirem morte de células cancerígenas quando inibidas⁶⁷ e aumentou também os níveis da proteína caspase-3.

- Estudos em modelos animais

Terasaki *et al.*⁶⁸ fizeram outro estudo testando o efeito da Fx sobre xenoinxertos em camundongos de tumores derivados de colosnoferas de CCSC da linhagem comercial HT-29, além de analisar o perfil metabólico do tumor nos camundongos. Os camundongos foram tratados por 4 semanas com a Fx através de gavagem, sendo que o enxerto foi feito 1 semana depois do início do tratamento. Não houve diferença na quantidade de comida ingerida nem em sinais clínicos. Ao final das 4 semanas houve leve redução de peso do rim direito e do fígado e pequena diferença de peso corporal comparado ao grupo controle. Não houve diferença de volume tumoral final entre os grupos, mas houve importante atraso na incidência do tumor nos dias 16 e 19 sendo de 30% de incidência nos grupos tratados e 60% no grupo controle. Foi avaliada a expressão da ciclina D1, uma proteína reguladora do ciclo celular, no tumor após o tratamento com Fx, resultando numa diminuição da expressão dessa proteína em 30%. O estudo do perfil metabólico do tumor, soro e saliva dos camundongos pela cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS) demonstrou menor quantidade de glicina no tumor, maior na saliva e sem alteração no soro, sendo essa redução dessa proteína no tumor um indicativo de supressão de transição epitélio-mesênquima e formação de colonosferas.

Em mais um estudo realizado por Terasaki *et al.*⁶⁹ foi investigado o efeito da Fx no microambiente tumoral no modelo azoximetano e sulfato de sódio dextrano (AOM/DSS) de câncer colorretal em camundongos. Tal modelo consiste na indução de dano ao DNA e colite causada por esses químicos, levando à formação de displasia e consequente câncer colorretal. O trabalho seguiu com a análise da saliva dos camundongos em busca de possíveis preditores do efeito preventivo da Fx. Os camundongos de 2 grupos foram alimentados com óleo de Fx a

30 e 6 mg/kg de peso corporal e os 2 grupos controle com as mesmas quantidade de azeite de dendê além de terem a saliva coletada pouco tempo antes da eutanásia. A análise do microambiente tumoral e da saliva foi feita por imunohistoquímica e GC-MS. Não houve diferença de sinais clínicos nem de peso entre os grupos ao final do estudo. Houve menor número de pólipos nos animais tratados com Fx, mas o tamanho final dos pólipos não foi alterado. Obteve-se também a redução da incidência e progressão de úlcera de mucosa, criptas displásicas, adenomas e adenocarcinomas comparados ao controle. No grupo tratado com Fx foi observado a redução de CCSCs com CD44^{high}/EpCAM^{high} nas células das criptas colônicas. Ademais, houve redução de fibroblastos associado à câncer (CAFs), células ligadas a várias funções do processo do tumor, com grande presença de actina alfa de músculo liso (α -SMA), sendo esta última associada ao avanço do tumor para tecidos adjacentes e de impacto prognóstico no CRC. Macrófagos associados a tumor (TAM) e células semelhantes a células dendríticas (DC-like cells) também foram reduzidas com o tratamento com Fx, sendo elas também importantes no processo de progressão do tumor. Finalmente, a análise salivar dos camundongos demonstrou importante redução da glicina quando comparada ao controle.

Seguindo a linha do estudo anterior, Terasaki *et al.*⁷⁰ realizaram um estudo novamente com o modelo AOM/DSS de CRC em camundongos, tratando-os com Fx a 30 mg/kg de peso corporal e os efeitos da Fx sobre o tumor, mas agora com análise continuada da saliva para observar o comportamento dos metabólitos presentes nela durante o tratamento. A análise foi feita através de GC-MS e imunohistoquímica. Novamente não houve diferença clínica ou de peso entre os grupos e o grupo tratado com Fx teve menor incidência e progressão de úlcera de mucosa, criptas displásicas, adenoma e adenocarcinoma. A caspase-3 é uma enzima que exerce papel central na apoptose e que estava aumentada nas células além do número de células com essas enzimas expressas aumentou em 80%, tanto nos adenocarcinomas quanto nas células da mucosa das criptas. Células CD44^{high}/EpCAM^{high} tiveram redução de 30% em sua quantidade. CAFs com grande quantidade de α -SMA tiveram redução apenas na mucosa das criptas colônicas e não nas células de adenocarcinoma. A análise seriada da saliva evidenciou menor quantidade de glicina e ácido succínico em todas as análises feitas ao decorrer do estudo.

Em mais um estudo de Terasaki *et al.*⁷¹ em modelo murino AOM/DSS foi verificada a ação da Fx no tecido adenocarcinomatoso de CRC. Os camundongos foram alimentados com 30mg de óleo de Fx por quilo de peso corporal a cada 3 dias por 3 semanas. A análise do tecido tumoral foi feita por imunohistoquímica fluorescente e *western blot*. Novamente não houve diferença entre os grupos de sinais clínicos e peso; houve diminuição do número de tumores, dano em mucosa, criptas displásicas, adenomas e adenocarcinomas e sua multiplicidade no grupo tratado com Fx em relação ao grupo controle, porém não houve alteração final do tamanho do tumor entre os grupos. O número de células em tipo *anoikis*, um tipo de morte celular programada que acontece em células por desprendimento da MEC⁷², aumentou em 8,3 vezes comparado ao controle no tecido tumoral e 3,5 na mucosa da cripta.

Já o estudo de Murase *et al.*⁷³ analisou genes e expressão proteica de tumor num modelo murino de transplante alogênico e ortotópico de células KMPC44 de câncer pancreático advindos de outro modelo murino transgênico de câncer de pâncreas após tratamento com Fx. A análise foi realizada por microarranjo de DNA, imunofluorescência, *western blot* e RNA de interferência (siRNA). Fx foi dada *ad libitum*, junto com ração, por 3 semanas, chegando a um

total de 488 mg de Fx. O tamanho dos tumores de pâncreas, peritônio parietal e número total de tumores diminuiu, além de reduzir também o número de adenocarcinoma tubular bem diferenciado, moderadamente diferenciado, pouco diferenciado e número de adenocarcinomas em geral. Nas alterações transcricionais foram vistas o aumento da expressão de 86 genes e diminuição de 88 comparados ao grupo controle. Foram detectados aumento de 7 genes promotores de câncer como Calgranulina A (S100A8), gene relacionado à progressão do ciclo celular e diferenciação⁷⁴ e anexina A10 (Anxa10) que possui papel na regulação de crescimento celular e na transdução de vias de sinalização⁷⁵, enquanto foram detectados também aumento da expressão de 7 genes com ação antitumoral. Na expressão proteica houve diminuição de proteínas como o atenuador de Infócitos B e T (Btla) que é um marcador de progressão tumoral; CCL21 e CCR7, quimiocina e receptor respectivamente que possuem função em proliferação, resistência à apoptose, resistência à drogas, migração e invasão de células cancerígenas; proteína ρ (Rho) que está presente quando há crescimento celular; N-caderina que está relacionado ao processo de metástase⁷⁶, α SMA, pFAK(Tyr397) e pPaxillina(Tyr31).

- Revisões bibliográficas

Terasaki *et al.*⁷⁷ realizaram outro estudo sobre o potencial preventivo da Fx em CRC, realizando uma revisão sobre os estudos mais recentes envolvendo Fx e CRC, sendo eles divididos entre os efeitos da Fx em linhagens celulares, modelos animais e em humanos com CRC.

Em linhagens celulares de CRC o FxOH reduziu o crescimento celular e induziu apoptose. Houve significativa alteração genética, incluindo vias relacionadas ao ciclo celular, integrinas, P13K/AKT, MAPK, fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 (NRF2), via de resistência a oxidantes, adipogênese, TGF- β , transdutor de sinal e ativadores de transcrição (STAT) e WNT/ β -catenina que atua na proliferação, sobrevivência, morfogênese e migração de vários tipos celulares. Foi visto também diminuição da expressão proteica de ciclina D1, ciclina D2, integrinas, pPaxillina(Tyr31), pAKT(Ser473), pC-Raf (Ser338), pMEK1/2(Ser217/221), fosfo-as mães contra o homólogo decapentaplégico 2(Ser465/467) (pSmad2[Ser465/467]) que são proteínas altamente expressas em tumores⁷⁸ e PPAR γ , enquanto NRF2 foi aumentado. Tem-se demonstrado o efeito supressor do canal intracelular 4 de cloreto (CLIC4), uma proteína ligada à supressão tumoral⁷⁹, e indução de *anoikis* pela redução de uma integrina causada pelo FxOH em células DLD-1 de CRC humano. Na linhagem HCT116, a uma concentração de 10 μ M de FxOH houve indução de apoptose pelo crescimento da atividade de NF-kB. Fx reduziu também a viabilidade celular, induziu dano ao DNA em células HCT116 e HT-29 sem efeitos deletérios às células normais do colo, exceto em altas concentrações (acima de 100 μ M). Fx também aumentou o efeito da 5-fluorouracil (5-FU), uma droga antitumoral⁸⁰, em células HCT116. Ainda, induziu apoptose na linhagem WiDr pela parada do ciclo celular nas fases G0/G1 e pelo aumento de um inibidor da ciclina D, a p21WAF1/Cip1. Tanto Fx quanto FxOH induziram apoptose na linhagem Caco-2. A expressão da proteína Bcl-2, cuja função é regular o balanço entre sinais de sobrevivência e indução de apoptose⁸¹, é diminuída pela Fx, que também suprime o crescimento em células SW-620 por perda de adesão, atividade de invasão, expressão de MMP-9 e aumento do efeito antiproliferativo da 5-

FU. Ademais, Fx e FxOH inibiu o crescimento celular de células primárias isoladas do tecido de um paciente com CRC na concentração de 20 μ M. Estudos do mesmo autor já demonstraram que tratamento com FxOH suprimiu a tumorigênese subcutânea em camundongos não obeso diabético/imunodeficiência combinada severa (NOD-SCID), modelo de xenoenxerto em camundongos com importante imunodeficiência⁸².

Já em modelos animais a administração de 5g de extrato rico em Fx por quilo de peso corporal teve efeito anticancerígeno em modelos murinos AOM/DSS prevenindo o início do tumor colorretal. Em soluções com 0,05 e 0,1 mg de Fx/ml reduziram o número de criptas aberrantes (ACF) que são preditores de carcinogênese intestinal⁸³ em modelo AOM. A administração a 0.01% de Fx em água suprimiu o início de ACF e a proliferação na cripta colorretal no modelo murino de indução de CRC por 1,2-dimetilhidrazina. Em animais a Fx também diminuiu a obesidade⁸⁴, diabetes⁸⁵, atividade inflamatória e oxidativa⁸⁶ sendo esses importantes fatores de risco relacionados à CRC⁴¹.

De forma semelhante aos camundongos, em humanos a Fx também possui efeito sob os fatores de risco relacionados ao CRC tendo também efeito antidiabetes, antiobesidade³⁹, anti-inflamatória e antioxidante³⁸ representando, assim um potencial preventivo à tumorigênese em colo e reto, tanto em consumo de algas com grande quantidade de Fx quanto dela isolada. Este efeito também é observado em alguns estudos clínicos que mostraram menor incidência e morbimortalidade de pacientes com CRC em dietas com presença de alimentos ricos em Fx^{87,88,89}.

Outra revisão integrativa, desta vez realizada por Román *et al.*⁹⁰, buscou reunir informação sobre o efeito anti-inflamatório e anticâncer de carotenóides de microalgas. Sobre Fx e seu efeito antitumoral, tem-se descrito efeito inibidor de crescimento em células de adenocarcinoma gástrico pela supressão de ciclina B1, indução de autofagia e apoptose pelo aumento da proteína beclin-1 (BECN1), proteína que desempenha importante papel na regulação de autofagia e morte celular⁹¹, aumento de caspase-3 clivada, cadeia leve 3 da proteína 1 associada a microtúbulos (MAP1LC3A), que também possui função no processo de autofagia⁹² e redução de Bcl-2. Fx demonstrou também efeito anticâncer pela redução da atividade da β -glucuronidase, um marcador tumoral⁹³ em célula DLD-1 de CRC. Já em tumor hepático, a Fx associada com cisplatina, um quimioterápico usado em vários tipos de tumores⁹⁴, teve efeito antiproliferativo maior do que a cisplatina *per se* em células HepG2 de hepatocarcinoma humano, ocorrendo através da diminuição da expressão de NF- κ B e pelo aumento da atividade da via BAX/Bcl-2. Na mesma linhagem celular, a Fx demonstrou efeito indutor de apoptose pela inibição de via antioxidante e sinalização de MAPK. Ademais, Fx suprimiu a interação mortalina-p53, interação essa que diminui a ativação da p53 que tem efeito antitumoral. Tal efeito se deu em diferentes tipos celulares como no hepatocarcinoma⁹⁵. Por fim, a Fx exibiu efeito protetor na carcinogênese em um modelo murino de hepatocarcinoma induzido por dietilnitrosamina (DEN) pelo aumento endógeno de vias antioxidantes.

4.3 Semelhanças de ação da Fx em GBM e tumores do TGI

Em todos os estudos a Fx teve efeitos de diminuição de viabilidade celular de forma dose dependente, tanto em GBM como nos diferentes tumores do TGI. Houve também aumento da apoptose^{56,60,62}, suas proteínas efetoras como APAF1, CYCS, caspase-9⁶⁴, caspase-3^{62,64,66,70},

Bcl-2⁷⁷, BECN1⁹⁰ e redução da resistência à apoptose por menor atividade de NF-κB, CCR1, CCR4, TGF-β⁶², cIAP-1, XIAP⁶⁶, CCR7 e CCL21⁷³, além de visualização de alterações morfológicas que indicam apoptose como fragmentação nuclear, estruturas parecidas com pseudópodos, encolhimento celular, condensação de cromatina, formação de bolhas, anormalidades de cristas mitocondriais e extrusão citoplasmática^{56,60,63,64}. Ademais, tem-se a redução de adesão^{56,59,62,71}, de proteínas ligadas à adesão celular como laminina⁵⁹, n-caderina⁷³, NCAM, integrinas⁶², MMPs⁶³ e *anoikis*^{71,77}. A proliferação celular também sofreu queda^{56,60,63} através da redução de expressão de genes e proteínas relacionados ao ciclo celular e seu processo como CDK1, CDK2, ciclinas D4, ciclinas D6, E2F⁵⁶, Ciclina D1⁶⁸, P13K, PPAR β/δ, PPAR γ⁶¹, AKT, JNK, CCR1, CCR4, EGFR, Wnt, TGF-β⁶², STAT, CLIC4, p21WAF1/Cip1⁷⁷, interação mortalina-p53⁹⁰, CCR7 e CCL21⁷³, causando a parada do ciclo nas fase S⁶², G2/M, G0/G1⁶⁴ e Sub G1⁶⁶. A ação pró-oxidativa foi aumentada^{60,64,65}, assim como a antioxidativa foi diminuída^{63,64} pela redução da expressão dos genes SOD2, CAT e NRF2^{63,77}, tendo maior produção de EROs^{60,64}, diminuindo o potencial da membrana mitocondrial, redução da produção de ATP⁶⁰ e aumentando a citotoxicidade no tratamento concomitante de Fx e H₂O₂⁶⁵.

4.4 Diferenças de ação da Fx em GBM e tumores do TGI

As concentrações de Fx necessárias para seus efeitos foram diferentes conforme cada tipo de tumor e estudo. Semelhantemente, os percentuais de diminuição de viabilidade celular, indução de apoptose, parada do ciclo celular, proliferação e dose em que a Fx começa a ser citotóxica para células saudáveis diferem entre os estudos. Alguns estudos usaram diferentes formas de apresentação da Fx, além de seu óleo, como encapsulamento em PVP⁶⁵, seu metabólito FxOH⁶² e FxRF da CME⁶⁴. Alguns estudos com análise de expressão gênica e proteica mostraram aumento da expressão de proteínas e vias indutoras de proliferação em algum momento do tratamento, como o aumento da expressão de P13K⁵⁶, S100A8 e Anxa10⁷³, enquanto os outros apresentaram apenas alterações desfavoráveis ao crescimento tumoral.

5.0 Discussão

Câncer é um termo abrangente que envolve mais de 100 doenças em diferentes órgãos, tecidos e de diferentes tipos de células. As semelhanças que as unem é o crescimento desordenado das células, perda de função e capacidade de invasão de tecido adjacente ou à distância¹. Na análise dos artigos selecionados, sendo através de diminuição da viabilidade celular^{56,59,60,61,62,63,64,66}, proliferação^{56,60,61,62,63,65,66,68,73,77,90}, indução de apoptose^{56,60,62,64} ou redução de adesão celular^{56,59,62,71,72,77}, a Fx apresentou efeitos anticancerígenos tanto em GBM quanto em alguns tipos de tumores do TGI. Tal efeito é semelhante ao de quimioterápicos, agindo sobre o que torna essa variedade de doenças semelhantes entre si⁹⁶.

Nos estudos de Pruteano *et al.*⁵⁶ e Murase *et al.*⁷³ foram identificados aumento de expressão gênica e de proteínas ligada à resistência e proliferação das células cancerígenas, como as da via PK13 e nos genes S100A8 e Anxa10 respectivamente. Sabendo da resposta do tumor na presença de Fx é interessante estudar e descrever esses mecanismos responsivos de sobrevivência tumoral para uma terapia que também iniba esse estímulo. A Fx também mostrou efeito sinérgico com outras drogas, como LY-294002, um inibidor da P13K⁵⁶, e 5-FU que é um quimioterápico inibidor da síntese de DNA e RNA⁸⁰, tendo resultados melhores vindo desta combinação do que no tratamento com apenas uma das substâncias^{56,77}. Esses aspectos corroboram para o foco num tratamento que atinja múltiplas vias de sinalização como já foi experimentado em câncer de pulmão⁹⁷, câncer de ovário⁹⁸ e leucemia linfoblástica aguda⁹⁹, além de ter como alvo as vias de resposta de sobrevivência tumoral para obter melhores resultados⁵⁶.

A Fx exerceu efeito anticancerígeno em todos tumores e linhagens tumorais dos estudos analisados, mas o fez em diferentes concentrações, como 25 μ M⁶⁶, 40 μ M⁶⁵, 50 μ M⁶³, 100 μ M^{59,60}, 200 μ M⁵⁶ e 2,5mg/Kg de peso corporal^{69,70,71}, diferentes apresentações como FxFR da CME⁶⁴, seu metabólito FxOH^{62,66} e encapsulamento em PVP⁶⁵ além de sua forma em óleo utilizada nos demais estudos. Houve variedade também nas concentrações em que foram tóxicas para células saudáveis, como 150 μ M⁶⁰ e 200 μ g/mL para a CME e 100 μ g/mL para FxFR⁶⁴. As concentrações efetivas para o efeito desejado já são esperadas de serem diferentes entre os tumores e o mesmo para citotoxicidade pelo tratamento¹⁰⁰. Logo seria interessante saber a dose ótima em cada tipo de tumor e, pensando num cenário de uso sistêmico como nos modelos animais dos artigos analisados, saber como atingir o nível sérico terapêutico sem que atinja as doses tóxicas para células saudáveis e qual ou quais apresentações realizariam de forma mais efetiva esse objetivo.

Em 7 dos estudos analisados destacam-se os efeitos e potenciais preventivos da Fx contra o câncer^{64,66,68,69,70,71,73,77,90}. Por estar presente em grande quantidade em algas marrons³³ e ser majoritariamente seguro para células saudáveis⁶⁰, uma dieta com a presença destes alimentos ricos na Fx poderia trazer benefícios e diminuir a incidência de tumores, principalmente daqueles relacionados à fatores de risco, já que a Fx possui ação registrada sob inflamação⁸⁶, obesidade⁸⁴ e diabetes⁸⁵. Quando ingerida, um dos metabólitos advindos da digestão da Fx é o FxOH que também mostra-se eficaz contra o câncer de forma ativa e preventiva⁶¹. No GBM o efeito preventivo da Fx ainda é especulativo⁶⁰. Sendo assim, são

necessários estudos clínicos robustos sobre o efeito da Fx em GBM e em tumores de forma geral, para mensurar seu efeito e possível impacto epidemiológico de forma mais fidedigna.

A Fx apresentou efeito anticancerígeno em todos os estudos analisados, mas em nenhum deles o efeito foi de 100% de morte das células tumorais. Especula-se que a sobrevivência seja majoritariamente por conta das CSCs^{60,68,69,70,84} que são altamente resistentes, através de vários mecanismos, como superexpressão de proteínas antiapoptóticas, quiescência, capacidade de reparo de DNA, enzimas desintoxicantes, morfologia específica, potencial replicativo, bombas de efluxo de drogas e capacidade de autorrenovação¹⁰¹. Apesar disso a Fx conseguiu reduzir alguns desses fatores como a indução de apoptose das CSCs⁶¹ e o potencial proliferativo, com ação anticlonogênica⁶⁰, que é uma das características marcantes de agressividade do GBM¹⁵.

Além da proliferação e evasão de apoptose, a alta capacidade de migração, invasão e proliferação vascular são outras expressivas características que justificam o alto potencial de progressão tumoral do GBM^{19,20}. Migração, invasão e angiogênese fazem parte do processo de metástase¹⁰², além da proliferação de novos vasos serem essenciais para sobrevivência e avanço do tumor¹⁰³. Sendo assim a Fx também possui ação sobre esses processos e poderia diminuir a agressividade do GBM, já que impede a diferenciação celular na tubulogênese⁵⁸ e diminui migração e invasão^{59,60}. Estes efeitos anti-migratórios e anti-invasivos também foram vistos em alguns tumores do TGI dos estudos analisados^{61,62,63,64,66,68,77,90}, corroborando para tal hipótese.

Estudos de Terasaki *et al.*^{68,69,70} mostraram aumento de glicina na saliva dos camundongos utilizados no estudo, sendo interpretado como marcadores de progressão tumoral. Metabólitos presentes na saliva já foram correlacionados com a presença de tumores em câncer de mama, de pâncreas¹⁰⁴ e carcinoma oral¹⁰⁵. Em GBM ainda não se sabe de tal ocorrência. Seriam necessários, então, estudos com esse enfoque, uma vez que um marcador salivar de progressão tumoral seria um método seguro, não invasivo e barato de ser realizado, além de seu potencial uso como rastreamento, estadiamento e prognóstico¹⁰⁶.

6.0 Conclusão

O GBM é muito agressivo, tendo mal prognóstico e carecendo de terapias que aumentem de forma significativa o tempo de vida e sua qualidade, devido principalmente à sua rápida progressão e resistência aos tratamentos vigentes¹⁷.

Neste contexto, a Fx tem se mostrado um promissor aliado contra o câncer, sendo relativamente seguro, de fácil acesso, barato, tendo efeitos *per se* contra as células tumorais³⁶ e exercendo sinergismo com outras drogas antitumorais, tanto em tumores do TGI⁶⁶ quanto no GBM⁵⁶. Ademais seu efeito preventivo contra o câncer tem se mostrado promissor nos estudos com tumores do TGI^{64,66,68,69,70,71,73,77,90} e seu potencial de prevenção deve ser mais estudado em GBM.

De forma geral, há poucos estudos sobre a atuação da Fx em GBM, apesar dos estudos já realizados mostrarem efeitos positivos. Observa-se cada vez mais seus efeitos contra vários outros tipos de tumores, sendo que tais efeitos são semelhantes entre os diferentes tumores analisados, incluindo o GBM.

Fica evidente, então, seu promissor potencial e necessidade de mais estudos, principalmente sobre como atacar as vias de respostas de sobrevivência das células tumorais e suas CSCs.

São necessários, ainda, mais estudos em modelos animais e estudos clínicos robustos, permitindo meta-análises para averiguar se o potencial da Fx é traduzido em efeitos benéficos de forma epidemiológica, para então ter recomendações clínicas de tratamento ou de saúde coletiva para prevenção do câncer.

Finalmente, este trabalho possui suas limitações metodológicas e corrobora para a necessidade do aprofundamento citado acima.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional Do Câncer (Brasil). O que é câncer?. Brasília, DF 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso em 26 de abril de 2022.
2. LODISH, H. et al. Biologia celular e molecular. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014
3. Instituto Nacional Do Câncer (Brasil). O que causa o câncer?. Brasília, DF, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/o-que-causa-cancer> . Acesso em 26 de abril de 2022
4. McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. Adv Nutr. 2016 Mar 15;7(2):418-9. doi: 10.3945/an.116.012211. PMID: 26980827; PMCID: PMC4785485. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4785485/>. Acesso em 26 de abril de 2022.
5. Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. Acta Neuropathol. 2005 Jan;109(1):93-108. doi: 10.1007/s00401-005-0991-y. Epub 2005 Feb 1. PMID: 15685439. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15685439/>. Acesso em 26 de abril de 2022.
6. Villeneuve PJ, Agnew DA, Johnson KC, Mao Y; Brain cancer and occupational exposure to magnetic fields among men: results from a Canadian population-based case-control study. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Int J Epidemiol. 2002 Feb;31(1):210-7. doi: 10.1093/ije/31.1.210. PMID: 11914323. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11914323/>. Acesso em 27 de abril de 2022.
7. Instituto Nacional do Câncer (Brasil). Estatísticas de câncer. Brasília, DF 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer> . Acesso em 27 de abril de 2022
8. Timothy C. Ryken, MD. BMJ Best Practice - Tumores cerebrais astrocíticos. [Online]. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/729?q=Tumores%20cerebrais%20astroc%C3%ADticos&c=recentlyviewed> . Acesso em 27 abril de 2022.
9. OSTROM, Q. T. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. Neuro-Oncology, v. 19, n. suppl_5, p. v1-v88, nov. 2017. ISSN 1523-5866. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5693142/> . Acesso em 27 de abril de 2022.
10. Hiroko O, Paul K. Genetic alterations and signaling pathways in the evolution of gliomas. Cancer Science, v. 100, n. 12, p. 2235-41, dez. 2009. ISSN 1349-7006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1349-7006.2009.01308.x> . Acesso em 27 de abril de 2022.
11. Rowland, LP, Pedley, TA. Tratado de Neurologia do Merritt. (13ª Edição ed.). Brasil : Editora Guanabara Koogan; 2018.

12. Deen DF, Chiarodo A, Grimm EA, Fike JR, Israel MA, Kun LE, et al. Brain Tumor Working Group Report on the 9th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy. Organ System Program, National Cancer Institute. *J Neurooncol*. 1993 Jun;16(3):243-72. doi: 10.1007/BF01057041. PMID: 7905510. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7905510/>. Acesso em 27 de abril de 2022.
13. Cohen AL, Holmen SL, Colman H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 May;13(5):345. doi: 10.1007/s11910-013-0345-4. PMID: 23532369; PMCID: PMC4109985. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23532369/>. Acesso em 14 de outubro de 2022.
14. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1. Epub 2016 May 9. PMID: 27157931. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27157931/>. Acesso em 14 de outubro de 2022.
15. Reifenberger G, Blumcke I, Pietsch T, Paulus W. Pathology and classification of tumors of the nervous system. In: Jörg-Christian Tonn, Manfred Westphal, James T. Rutka. *Oncology of CNS Tumors*. Springer, 2010, p. 3-75.
16. Stupp R, van den Bent MJ, Hegi ME. Optimal role of temozolomide in the treatment of malignant gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2005 May;5(3):198-206. doi: 10.1007/s11910-005-0047-7. PMID: 15865885. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15865885/>. Acesso em 27 de abril de 2022.
17. Friedman HS, Kerby T, Calvert H. Temozolomide and treatment of malignant glioma. *Clin Cancer Res*. 2000 Jul;6(7):2585-97. PMID: 10914698. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10914698/>. Acesso em 27 de abril de 2022.
18. Schneider T, Mawrin C, Scherlach C, Skalej M, Firsching R. Gliomas in adults. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Nov;107(45):799-807; quiz 808. doi: 10.3238/arztebl.2010.0799. Epub 2010 Nov 12. PMID: 21124703; PMCID: PMC2994146. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21124703/>. Acesso em 27 de abril de 2022.
19. Demuth T, Berens ME. Molecular mechanisms of glioma cell migration and invasion. *J Neurooncol*. 2004 Nov;70(2):217-28. doi: 10.1007/s11060-004-2751-6. PMID: 15674479. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15674479/>. Acesso em 27 de abril de 2022.
20. Das S, Marsden PA. Angiogenesis in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2013 Oct 17;369(16):1561-3. doi: 10.1056/NEJMcibr1309402. PMID: 24131182; PMCID: PMC5378489. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24131182/>. Acesso em 06 de julho de 2022.
21. José AG. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2011. 118 p. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>. Acesso em 27 de abril de 2022.
22. Stintzing S. Management of colorectal cancer. *F1000Prime Rep*. 2014 Nov 4;6:108. doi: 10.12703/P6-108. PMID: 25580262; PMCID: PMC4229728. Disponível em:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4229728/>. Acesso em 02 de maio de 2022.
23. Paul L, Emad M, Gastric cancer. *British Medical Bulletin*, Volume 85, Issue 1, March 2008, Pages 87–100. Disponível em: <https://academic.oup.com/bmb/article/85/1/87/291966?login=false>. Acesso em 02 de maio de 2022
24. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Sep 1;8(9):11884-94. PMID: 26617944; PMCID: PMC4637760. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4637760/>. Acesso em 03 de maio de 2022
25. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020 Jan;76(2):182-188. doi: 10.1111/his.13975. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31433515; PMCID: PMC7003895. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7003895/>. Acesso em 02 de maio de 2022.
26. Rice TW, Rusch VW, Apperson-Hansen C, Allen MS, Chen LQ, Hunter JG, Kesler KA, Law S, Lerut TE, Reed CE, Salo JA, Scott WJ, Swisher SG, Watson TJ, Blackstone EH. Worldwide esophageal cancer collaboration. *Dis Esophagus*. 2009;22(1):1-8. doi: 10.1111/j.1442-2050.2008.00901.x. PMID: 19196264. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19196264/>. Acesso em 11 de maio de 2022.
27. Shahbaz CM, Luketich JD, Landreneau RJ, Abbas G. Esophageal cancer: an update. *Int J Surg*. 2010;8(6):417-22. doi: 10.1016/j.ijssu.2010.06.011. Epub 2010 Jun 30. PMID: 20601255. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20601255/>. Acesso em 11 de maio de 2022.
28. Rakić M, Patrlj L, Kopljar M, Kliček R, Kolovrat M, Loncar B, Busic Z. Gallbladder cancer. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014 Oct;3(5):221-6. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.03. PMID: 25392833; PMCID: PMC4207839. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4207839/>. Acesso em 15 de maio de 2022
29. Bakiri L, Wagner EF. Mouse models for liver cancer. *Mol Oncol*. 2013 Apr;7(2):206-23. doi: 10.1016/j.molonc.2013.01.005. Epub 2013 Feb 5. PMID: 23428636; PMCID: PMC5528415. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23428636/>. Acesso em 17 de maio 2022
30. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL *et al*. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology*. 2005 Apr;41(4):707-16. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15795889/>. Acesso em 17 de maio de 2022.
31. Easler JJ, Agarwal DM, Eagleson M, Zyromski NJ, House MG, Ellsworth S, El Hajj I, O'Neil BH, Nakeeb A, Sherman S. A Multidisciplinary Approach to Pancreas Cancer in 2016: A Review. *Am J Gastroenterol*. 2017 Apr;112(4):537-554. doi: 10.1038/ajg.2016.610. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28139655; PMCID: PMC5659272.

- Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5659272/>. Acesso em 22 de maio de 2022.
32. Eastwood MA. Interaction of dietary antioxidants in vivo: how fruit and vegetables prevent disease? *QJM*. 1999 Sep;92(9):527-30. doi: 10.1093/qjmed/92.9.527. PMID: 10627873. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10627873>. Acesso em 31 de maio de 2022.
 33. Tanaka T, Shnimizu M, Moriwaki H. Cancer chemoprevention by carotenoids. *Molecules*. 2012 Mar 14;17(3):3202-42. doi: 10.3390/molecules17033202. PMID: 22418926; PMCID: PMC6268471. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22418926/>. Acesso em 31 de maio de 2022.
 34. Peng J, Yuan JP, Wu CF, Wang JH. Fucoxanthin, a marine carotenoid present in brown seaweeds and diatoms: metabolism and bioactivities relevant to human health. *Mar Drugs*. 2011;9(10):1806-28. doi: 10.3390/md9101806. Epub 2011 Oct 10. PMID: 22072997; PMCID: PMC3210606. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3210606/>. Acesso em 31 de maio de 2022.
 35. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B *et al*. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015 Nov 1;137(9):2060-71. doi: 10.1002/ijc.29670. PMID: 26135522. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.29670>. Acesso em 31 de maio de 2022.
 36. Satomi Y. Antitumor and Cancer-preventative Function of Fucoxanthin: A Marine Carotenoid. *Anticancer Res*. 2017 Apr;37(4):1557-1562. doi: 10.21873/anticancer.11484. PMID: 28373414. Disponível em: <https://ar.iiarjournals.org/content/37/4/1557.abstract>. Acesso em 31 de maio de 2022.
 37. Martin LJ. Fucoxanthin and Its Metabolite Fucoxanthinol in Cancer Prevention and Treatment. *Mar Drugs*. 2015 Jul 31;13(8):4784-98. doi: 10.3390/md13084784. PMID: 26264004; PMCID: PMC4557004. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-3397/13/8/4784/htm>. Acesso em 01 de junho de 2022.
 38. Yang H, Xing R, Liu S, Yu H, Li P. Role of Fucoxanthin towards Cadmium-induced renal impairment with the antioxidant and anti-lipid peroxide activities. *Bioengineered*. 2021 Dec;12(1):7235-7247. doi: 10.1080/21655979.2021.1973875. PMID: 34569908; PMCID: PMC8806766. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34569908/>. Acesso em 01 de junho de 2022.
 39. Nana M, Masashi H, Kazuo M, Hitoshi S, Yoichi I, Yasuo K. Reduction of HbA1c levels by fucoxanthin-enriched akamoku oil possibly involves the thrifty allele of uncoupling protein 1 (UCP1): A randomised controlled trial in normal-weight and obese Japanese adults. *Journal of Nutritional Science*, 2007, 6, E5. doi:10.1017/jns.2017.1. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-nutritional-science/article/reduction-of-hb1c-levels-by-fucoxanthinenriched-akamoku-oil-possibly-involves-the-thrifty-allele-of-uncoupling-protein-1-ucp1-a-randomised->

- [controlled-trial-in-normalweight-and-obese-japanese-adults/2896275442FF7EEC0FBC61F8033AC280](https://doi.org/10.3390/controlled-trial-in-normalweight-and-obese-japanese-adults/2896275442FF7EEC0FBC61F8033AC280). Acesso em 31 de maio de 2022.
40. Mei C, Zhou S, Zhu L, Ming J, Zeng F, Xu R. Antitumor Effects of Laminaria Extract Fucoxanthin on Lung Cancer. *Mar Drugs*. 2017 Feb 15;15(2):39. doi: 10.3390/md15020039. PMID: 28212270; PMCID: PMC5334619. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5334619/>. Acesso em 31 de maio de 2022.
41. Hosokawa M, Kudo M, Maeda H, Kohno H, Tanaka T, Miyashita K. Fucoxanthin induces apoptosis and enhances the antiproliferative effect of the PPARgamma ligand, troglitazone, on colon cancer cells. *Biochim Biophys Acta*. 2004 Nov 18;1675(1-3):113-9. doi: 10.1016/j.bbagen.2004.08.012. PMID: 15535974. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304416504002223?via%3Dihub>. Acesso em 01 de junho de 2022.
42. Kotake-Nara E, Kushiro M, Zhang H, Sugawara T, Miyashita K, Nagao A. Carotenoids affect proliferation of human prostate cancer cells. *J Nutr*. 2001 Dec;131(12):3303-6. doi: 10.1093/jn/131.12.3303. PMID: 11739884. Disponível em: <https://academic.oup.com/jn/article/131/12/3303/4686314?login=false>. Acesso em 01 de junho de 2022.
43. Das SK, Hashimoto T, Kanazawa K. Growth inhibition of human hepatic carcinoma HepG2 cells by fucoxanthin is associated with down-regulation of cyclin D. *Biochim Biophys Acta*. 2008 Apr;1780(4):743-9. doi: 10.1016/j.bbagen.2008.01.003. Epub 2008 Jan 12. PMID: 18230364. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18230364>. Acesso em 01 de junho de 2022.
44. Yu RX, Hu XM, Xu SQ, Jiang ZJ, Yang W. Effects of fucoxanthin on proliferation and apoptosis in human gastric adenocarcinoma MGC-803 cells via JAK/STAT signal pathway. *Eur J Pharmacol*. 2011 Apr 25;657(1-3):10-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.12.006. Epub 2010 Dec 24. PMID: 21187083. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13577-017-0188-4>. Acesso em 01 de junho de 2022.
45. Okuzumi J, Nishino H, Murakoshi M, Iwashima A, Tanaka Y, Yamane T *et al*. Inhibitory effects of fucoxanthin, a natural carotenoid, on N-myc expression and cell cycle progression in human malignant tumor cells. *Cancer Lett*. 1990 Nov 19;55(1):75-81. doi: 10.1016/0304-3835(90)90068-9. PMID: 2245414. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0304383590900689>. Acesso em 01 de junho de 2022.
46. Yugang L, Jian Z, Yan Z, Zhaotao W, yang Y, Miaochuns B *et al*. Fucoxanthin Activates Apoptosis via Inhibition of PI3K/Akt/mTOR Pathway and Suppresses Invasion and Migration by Restriction of p38-MMP-2/9 Pathway in Human Glioblastoma Cells. *Neurochemical Research*, 2016, v. 41, n. 10, p. 2728–2751. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/305080627_Fucoxanthin_Activates_Apoptosis_via_Inhibition_of_PI3KAktmTOR_Pathway_and_Suppresses_Invasion_and_Mig

[ration by Restriction of p38-MMP-29 Pathway in Human Glioblastoma Cells.](#)

Acesso em 01 de junho de 2022.

47. Beppu F, Niwano Y, Tsukui T, Hosokawa M, Miyashita K. Single and repeated oral dose toxicity study of fucoxanthin (FX), a marine carotenoid, in mice. *J Toxicol Sci.* 2009 Oct;34(5):501-10. doi: 10.2131/jts.34.501. PMID: 19797858. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19797858>. Acesso em 01 de junho de 2022.
48. Xiang S, Liu F, Lin J, Chen H, Huang C, Chen L, Zhou Y, Ye L, Zhang K, Jin J, Zhen J, Wang C, He S, Wang Q, Cui W, Zhang J. Fucoxanthin Inhibits β -Amyloid Assembly and Attenuates β -Amyloid Oligomer-Induced Cognitive Impairments. *J Agric Food Chem.* 2017 May 24;65(20):4092-4102. doi: 10.1021/acs.jafc.7b00805. Epub 2017 May 11. PMID: 28478680. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.jafc.7b00805> . Acesso em 01 de junho de 2022.
49. Chung TW, Choi HJ, Lee JY, Jeong HS, Kim CH, Joo M, Choi JY, Han CW, Kim SY, Choi JS, Ha KT. Marine algal fucoxanthin inhibits the metastatic potential of cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 Oct 4;439(4):580-5. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.09.019. Epub 2013 Sep 12. PMID: 24036125. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24036125/> . Acesso em 05 de julho de 2022.
50. Kim KN, Ahn G, Heo SJ, Kang SM, Kang MC, Yang HM, Kim D, Roh SW, Kim SK, Jeon BT, Park PJ, Jung WK, Jeon YJ. Inhibition of tumor growth in vitro and in vivo by fucoxanthin against melanoma B16F10 cells. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2013 Jan;35(1):39-46. doi: 10.1016/j.etap.2012.10.002. Epub 2012 Oct 13. PMID: 23228706. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23228706/>. Acesso em 05 de julho de 2022.
51. Satomi Y, Nishino H. Implication of mitogen-activated protein kinase in the induction of G1 cell cycle arrest and gadd45 expression by the carotenoid fucoxanthin in human cancer cells. *Biochim Biophys Acta.* 2009 Apr;1790(4):260-6. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.01.003. PMID: 19714865. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19714865/> . Acesso em 05 de julho de 2022.
52. Yu RX, Hu XM, Xu SQ, Jiang ZJ, Yang W. Effects of fucoxanthin on proliferation and apoptosis in human gastric adenocarcinoma MGC-803 cells via JAK/STAT signal pathway. *Eur J Pharmacol.* 2011 Apr 25;657(1-3):10-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.12.006. Epub 2010 Dec 24. PMID: 21187083. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21187083/> . Acesso em 05 de julho de 2022.
53. Zhang Z, Zhang P, Hamada M, Takahashi S, Xing G, Liu J, Sugiura N. Potential chemoprevention effect of dietary fucoxanthin on urinary bladder cancer EJ-1 cell line. *Oncol Rep.* 2008 Nov;20(5):1099-103. PMID: 18949407. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18949407/> . Acesso em 06 de julho de 2022.
54. Kim KN, Heo SJ, Kang SM, Ahn G, Jeon YJ. Fucoxanthin induces apoptosis in human leukemia HL-60 cells through a ROS-mediated Bcl-xL pathway. *Toxicol In Vitro.* 2010 Sep;24(6):1648-54. doi: 10.1016/j.tiv.2010.05.023. Epub 2010 Jun 8. PMID: 20594983. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20594983/>. Acesso em: 06 de julho de 2022.

55. Rwigemera A, Mamelona J, Martin LJ. Comparative effects between fucoxanthinol and its precursor fucoxanthin on viability and apoptosis of breast cancer cell lines MCF-7 and MDA-MB-231. *Anticancer Res.* 2015 Jan;35(1):207-19. PMID: 25550553. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25550553/> . Acesso em 06 de julho de 2022.
56. Pruteanu LL, Kopanitsa L, Módos D, Kletnieks E, Samarova E, Bender A, Gomez LD, Bailey DS. Transcriptomics predicts compound synergy in drug and natural product treated glioblastoma cells. *PLoS One.* 2020 Sep 18;15(9):e0239551. doi: 10.1371/journal.pone.0239551. PMID: 32946518; PMCID: PMC7500592. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0239551#pone.0239551.s006>. Acesso em 16 de julho de 2022.
57. Ali K, Soond DR, Pineiro R, Hagemann T, Pearce W, Lim EL, Bouabe H, Scudamore CL, Hancox T, Maecker H, Friedman L, Turner M, Okkenhaug K, Vanhaesebroeck B. Inactivation of PI(3)K p110 δ breaks regulatory T-cell-mediated immune tolerance to cancer. *Nature.* 2014 Jun 19;510(7505):407-411. doi: 10.1038/nature13444. Epub 2014 Jun 11. Erratum in: *Nature.* 2016 Jul 28;535(7613):580. PMID: 24919154; PMCID: PMC4501086. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24919154/>. Acesso em 18 de julho de 2022.
58. Kastan MB, Onyekwere O, Sidransky D, Vogelstein B, Craig RW. Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. *Cancer Res.* 1991 Dec 1;51(23 Pt 1):6304-11. PMID: 1933891. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1933891/>. Acesso em 18 de julho de 2022.
59. Krüger JV. Avaliação dos efeitos do carotenoide fucoxantina na laminina em células de glioblastoma humano - Florianópolis - SC [Trabalho de conclusão de curso]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, Curso de Ciências Biológicas, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/192258>. Acesso em 16 de julho de 2022.
60. Lopes FG, Oliveira KA, Lopes RG, Poluceno GG, Simioni C, Gabriel DSP, Bauer CM, Maraschin M, Derner RB, Garcez RC, Tasca CI, Nedel CB. Anti-cancer Effects of Fucoxanthin on Human Glioblastoma Cell Line. *Anticancer Res.* 2020 Dec;40(12):6799-6815. doi: 10.21873/anticancer.14703. PMID: 33288573. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33288573/>. Acesso em 06 de julho de 2022.
61. Terasaki M, Maeda H, Miyashita K, Tanaka T, Miyamoto S, Mutoh M. A marine bio-functional lipid, fucoxanthinol, attenuates human colorectal cancer stem-like cell tumorigenicity and sphere formation. *J Clin Biochem Nutr.* 2017 Jul;61(1):25-32. doi: 10.3164/jcfn.16-112. Epub 2017 May 16. PMID: 28751806; PMCID: PMC5525009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28751806/>. Acesso em 22 de julho de 2022.
62. Terasaki M, Inoue T, Murase W, Kubota A, Kojima H, Kojima M, Ohta T, Maeda H, Miyashita K, Mutoh M, Takahashi M. A Fucoxanthinol Induces Apoptosis in a Pancreatic Intraepithelial Neoplasia Cell. *Cancer Genomics Proteomics.* 2021 Mar-Apr;18(2):133-146. doi: 10.21873/cgp.20248. PMID: 33608310; PMCID:

- PMC7943208. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33608310/>. Acesso em 31 de julho de 2022.
63. Iyappan P, Bala MD, Sureshkumar M, Veeraraghavan VP, Palanisamy A. Fucoxanthin induced apoptotic cell death in oral squamous carcinoma (KB) cells. *Bioinformation*. 2021 Jan 31;17(1):181-191. doi: 10.6026/97320630017181. PMID: 34393435; PMCID: PMC8340688. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8340688/>. Acesso em 20 de agosto de 2022.
64. Foo SC, Yusoff FM, Imam MU, Foo JB, Ismail N, Azmi NH, Tor YS, Khong NMH, Ismail M. Increased fucoxanthin in *Chaetoceros calcitrans* extract exacerbates apoptosis in liver cancer cells via multiple targeted cellular pathways. *Biotechnol Rep (Amst)*. 2018 Dec 6;21:e00296. doi: 10.1016/j.btre.2018.e00296. PMID: 30581767; PMCID: PMC6296166. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30581767/>. Acesso em 23 de agosto de 2022
65. Sui Y, Gu Y, Lu Y, Yu C, Zheng J, Qi H. Fucoxanthin@Polyvinylpyrrolidone Nanoparticles Promoted Oxidative Stress-Induced Cell Death in Caco-2 Human Colon Cancer Cells. *Mar Drugs*. 2021 Feb 5;19(2):92. doi: 10.3390/md19020092. PMID: 33562511; PMCID: PMC7915087. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33562511/>. Acesso em 06 de setembro de 2022.
66. Tamura S, Narita T, Fujii G, Miyamoto S, Hamoya T, Kurokawa Y, Takahashi M, Miki K, Matsuzawa Y, Komiya M, Terasaki M, Yano T, Mutoh M. Inhibition of NF-kappaB transcriptional activity enhances fucoxanthinol-induced apoptosis in colorectal cancer cells. *Genes Environ*. 2019 Jan 22;41:1. doi: 10.1186/s41021-018-0116-1. PMID: 30693059; PMCID: PMC6341523. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30693059/>. Acesso em 07 de setembro de 2022
67. Slade D. PARP and PARG inhibitors in cancer treatment. *Genes Dev*. 2020 Mar 1;34(5-6):360-394. doi: 10.1101/gad.334516.119. Epub 2020 Feb 6. PMID: 32029455; PMCID: PMC7050487. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32029455/>. Acesso em 07 de setembro de 2022.
68. Terasaki M, Matsumoto N, Hashimoto R, Endo T, Maeda H, Hamada J, Osada K, Miyashita K, Mutoh M. Fucoxanthin administration delays occurrence of tumors in xenograft mice by colonospheres, with an anti-tumor predictor of glycine. *J Clin Biochem Nutr*. 2019 Jan;64(1):52-58. doi: 10.3164/jcbn.18-45. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30705512; PMCID: PMC6348407. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6348407/>. Acesso em 24 de julho de 2022.
69. Terasaki M, Masaka S, Fukada C, Houzaki M, Endo T, Tanaka T, Maeda H, Miyashita K, Mutoh M. Salivary Glycine Is a Significant Predictor for the Attenuation of Polyp and Tumor Microenvironment Formation by Fucoxanthin in AOM/DSS Mice. *In Vivo*. 2019 Mar-Apr;33(2):365-374. doi: 10.21873/invivo.11483. PMID: 30804114; PMCID: PMC6506301. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30804114/>. Acesso em 31 de julho de 2022.
70. Terasaki M, Kimura R, Kubota A, Kojima H, Tanaka T, Maeda H, Miyashita K, Mutoh M. Continuity of Tumor Microenvironmental Suppression in AOM/DSS Mice by Fucoxanthin May Be Able to Track With Salivary Glycine. *In Vivo*. 2020 Nov-

- Dec;34(6):3205-3215. doi: 10.21873/invivo.12156. PMID: 33144425; PMCID: PMC7811669. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33144425/>. Acesso em 04 de agosto de 2022.
71. Terasaki M, Ikuta M, Kojima H, Tanaka T, Maeda H, Miyashita K, Mutoh M. Dietary Fucoxanthin Induces Anoikis in Colorectal Adenocarcinoma by Suppressing Integrin Signaling in a Murine Colorectal Cancer Model. *J Clin Med*. 2019 Dec 29;9(1):90. doi: 10.3390/jcm9010090. PMID: 31905803; PMCID: PMC7019251. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/1/90/htm>. Acesso em 14 de agosto de 2022.
72. Paoli P, Giannoni E, Chiarugi P. Anoikis molecular pathways and its role in cancer progression. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Dec;1833(12):3481-3498. doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.06.026. Epub 2013 Jul 2. PMID: 23830918. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23830918/>. Acesso em 06 de agosto de 2022.
73. Murase W, Kamakura Y, Kawakami S, Yasuda A, Wagatsuma M, Kubota A, Kojima H, Ohta T, Takahashi M, Mutoh M, Tanaka T, Maeda H, Miyashita K, Terasaki M. Fucoxanthin Prevents Pancreatic Tumorigenesis in C57BL/6J Mice That Received Allogenic and Orthotopic Transplants of Cancer Cells. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 19;22(24):13620. doi: 10.3390/ijms222413620. PMID: 34948416; PMCID: PMC8707761. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/24/13620/htm>. Acesso em 22 de agosto de 2022.
74. Acharyya S, Oskarsson T, Vanharanta S, Malladi S, Kim J, Morris PG, Manova-Todorova K, Leversha M, Hogg N, Seshan VE, Norton L, Brogi E, Massagué J. A CXCL1 paracrine network links cancer chemoresistance and metastasis. *Cell*. 2012 Jul 6;150(1):165-78. doi: 10.1016/j.cell.2012.04.042. PMID: 22770218; PMCID: PMC3528019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22770218/>. Acesso em 22 de agosto de 2022.
75. Hung MS, Chen YC, Lin P, Li YC, Hsu CC, Lung JH, You L, Xu Z, Mao JH, Jablons DM, Yang CT. Cul4A Modulates Invasion and Metastasis of Lung Cancer Through Regulation of ANXA10. *Cancers (Basel)*. 2019 May 2;11(5):618. doi: 10.3390/cancers11050618. PMID: 31052599; PMCID: PMC6562482. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31052599/>. Acesso em 22 de agosto de 2022.
76. Cao ZQ, Wang Z, Leng P. Aberrant N-cadherin expression in cancer. *Biomed Pharmacother*. 2019 Oct;118:109320. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109320. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31545265. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31545265/>. Acesso em 23 de agosto de 2022.
77. Terasaki M, Kubota A, Kojima H, Maeda H, Miyashita K, Kawagoe C, Mutoh M, Tanaka T. Fucoxanthin and Colorectal Cancer Prevention. *Cancers (Basel)*. 2021 May 14;13(10):2379. doi: 10.3390/cancers13102379. PMID: 34069132; PMCID: PMC8156579. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34069132/>. Acesso em 04 de agosto de 2022.
78. Terasaki M, Takahashi S, Nishimura R, Kubota A, Kojima H, Ohta T, Hamada J, Kuramitsu Y, Maeda H, Miyashita K, Takahashi M, Mutoh M. A Marine Carotenoid of Fucoxanthinol Accelerates the Growth of Human Pancreatic Cancer PANC-1 Cells. *Nutr Cancer*. 2022;74(1):357-371. doi: 10.1080/01635581.2020.1863994. Epub 2021

- Feb 16. PMID: 33590779. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01635581.2020.1863994>. Acesso em 06 de agosto de 2022.
79. Yokoyama R, Kubota A, Kojima H, Tanaka T, Mutoh M, Terasaki M. Detection of Cells Displaying High Expression of CLIC4 in Tumor Tissue of Patients With Colorectal Cancer. *In Vivo*. 2021 Nov-Dec;35(6):3165-3173. doi: 10.21873/invivo.12611. PMID: 34697147; PMCID: PMC8627758. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31921386/>. Acesso em 06 de agosto de 2022.
80. Lee JJ, Beumer JH, Chu E. Therapeutic drug monitoring of 5-fluorouracil. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Sep;78(3):447-64. doi: 10.1007/s00280-016-3054-2. Epub 2016 May 23. PMID: 27217046; PMCID: PMC5204259. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27217046/>. Acesso em 06 de ago. 2022.
81. Li X, Wang J, Gong X, Zhang M, Kang S, Shu B, Wei Z, Huang ZS, Li D. Upregulation of BCL-2 by acridone derivative through gene promoter i-motif for alleviating liver damage of NAFLD/NASH. *Nucleic Acids Res*. 2020 Sep 4;48(15):8255-8268. doi: 10.1093/nar/gkaa615. PMID: 32710621; PMCID: PMC7470982. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32710621/>. Acesso em 06 de ago 2022.
82. Ito M, Hiramatsu H, Kobayashi K, Suzue K, Kawahata M, Hioki K, Ueyama Y, Koyanagi Y, Sugamura K, Tsuji K, Heike T, Nakahata T. NOD/SCID/gamma(c)(null) mouse: an excellent recipient mouse model for engraftment of human cells. *Blood*. 2002 Nov 1;100(9):3175-82. doi: 10.1182/blood-2001-12-0207. PMID: 12384415. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12384415/>. Acesso em 13 de agosto de 2022.
83. Kowalczyk M, Orłowski M, Siermontowski P, Mucha D, Zinkiewicz K, Kurpiewski W, Zieliński E, Kowalczyk I, Pedrycz A. Occurrence of colorectal aberrant crypt foci depending on age and dietary patterns of patients. *BMC Cancer*. 2018 Feb 21;18(1):213. doi: 10.1186/s12885-018-4100-8. PMID: 29466973; PMCID: PMC5822661. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32075595/>. Acesso em 13 de agosto de 2022.
84. Jeon SM, Kim HJ, Woo MN, Lee MK, Shin YC, Park YB, Choi MS. Fucoxanthin-rich seaweed extract suppresses body weight gain and improves lipid metabolism in high-fat-fed C57BL/6J mice. *Biotechnol J*. 2010 Sep;5(9):961-9. doi: 10.1002/biot.201000215. PMID: 20845386. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20845386/>. Acesso em 13 de agosto de 2022.
85. Murakami S, Hirazawa C, Ohya T, Yoshikawa R, Mizutani T, Ma N, Moriyama M, Ito T, Matsuzaki C. The Edible Brown Seaweed *Sargassum horneri* (Turner) C. Agardh Ameliorates High-Fat Diet-Induced Obesity, Diabetes, and Hepatic Steatosis in Mice. *Nutrients*. 2021 Feb 8;13(2):551. doi: 10.3390/nu13020551. PMID: 33567531; PMCID: PMC7915656. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567531/>. Acesso em 13 de agosto de 2022.
86. Germoush MO, Elgebaly HA, Hassan S, Kamel EM, Bin-Jumah M, Mahmoud AM. Consumption of Terpenoids-Rich *Padina pavonia* Extract Attenuates Hyperglycemia, Insulin Resistance and Oxidative Stress, and Upregulates PPAR γ in a Rat Model of

- Type 2 Diabetes. *Antioxidants*. 2020; 9(1):22. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/1/22#cite>. Acesso em 13 de agosto de 2022.
87. Hoshiyama Y, Sekine T, Sasaba T. A case-control study of colorectal cancer and its relation to diet, cigarettes, and alcohol consumption in Saitama Prefecture, Japan. *Tohoku J Exp Med*. 1993 Oct;171(2):153-65. doi: 10.1620/tjem.171.153. PMID: 8128484. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8128484/>. Acesso em 13 de agosto de 2022.
88. Minami Y, Kanemura S, Oikawa T, Suzuki S, Hasegawa Y, Nishino Y, Fujiya T, Miura K. Associations of Japanese food intake with survival of stomach and colorectal cancer: A prospective patient cohort study. *Cancer Sci*. 2020 Jul;111(7):2558-2569. doi: 10.1111/cas.14459. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32412140; PMCID: PMC7385343. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385343/>. Acesso em 13 de agosto de 2022.
89. Kim J, Lee J, Oh JH, Chang HJ, Sohn DK, Shin A, Kim J. Associations among dietary seaweed intake, c-MYC rs6983267 polymorphism, and risk of colorectal cancer in a Korean population: a case-control study. *Eur J Nutr*. 2020 Aug;59(5):1963-1974. doi: 10.1007/s00394-019-02046-w. Epub 2019 Jul 12. PMID: 31300834. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31300834/>. Acesso em 13 de agosto de 2022.
90. Ávila-Román J, García-Gil S, Rodríguez-Luna A, Motilva V, Talero E. Anti-Inflammatory and Anticancer Effects of Microalgal Carotenoids. *Mar Drugs*. 2021 Sep 23;19(10):531. doi: 10.3390/md19100531. PMID: 34677429; PMCID: PMC8539290. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8539290/>. Acesso em 15 de agosto de 2022.
91. Fernández ÁF, Sebti S, Wei Y, Zou Z, Shi M, McMillan KL, He C, Ting T, Liu Y, Chiang WC, Marciano DK, Schiattarella GG, Bhagat G, Moe OW, Hu MC, Levine B. Disruption of the beclin 1-BCL2 autophagy regulatory complex promotes longevity in mice. *Nature*. 2018 Jun;558(7708):136-140. doi: 10.1038/s41586-018-0162-7. Epub 2018 May 30. Erratum in: *Nature*. 2018 Sep;561(7723):E30. PMID: 29849149; PMCID: PMC5992097. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29849149/>. Acesso em 16 de agosto de 2022.
92. Levy JMM, Towers CG, Thorburn A. Targeting autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017 Sep;17(9):528-542. doi: 10.1038/nrc.2017.53. Epub 2017 Jul 28. PMID: 28751651; PMCID: PMC5975367. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28751651/>. Acesso em 16 de agosto de 2022.
93. Wallace BD, Wang H, Lane KT, Scott JE, Orans J, Koo JS, Venkatesh M, Jobin C, Yeh LA, Mani S, Redinbo MR. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science*. 2010 Nov 5;330(6005):831-5. doi: 10.1126/science.1191175. PMID: 21051639; PMCID: PMC3110694. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21051639/>. Acesso em 17 de Agosto de 2022.
94. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 2014 Oct 5;740:364-78. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.025. Epub 2014 Jul 21. PMID: 25058905; PMCID: PMC4146684. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25058905/>. Acesso em 17 de agosto de 2022.

95. Lu WJ, Lee NP, Kaul SC, Lan F, Poon RT, Wadhwa R, Luk JM. Mortalin-p53 interaction in cancer cells is stress dependent and constitutes a selective target for cancer therapy. *Cell Death Differ*. 2011 Jun;18(6):1046-56. doi: 10.1038/cdd.2010.177. Epub 2011 Jan 14. PMID: 21233847; PMCID: PMC3131943. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3131943/>. Acesso em 17 de agosto de 2022.
96. Yu Y, Zhang Z, Meng Q, Wang K, Li Q, Ma Y, Yao Y, Sun J, Wang G. Efficacy of Different Number of XELOX or SOX Chemotherapy Cycles After D2 Resection for Stage III Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. 2022 Apr;22(2):107-119. doi: 10.5230/jgc.2022.22.e11. PMID: 35534448; PMCID: PMC9091457. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35534448/>. Acesso em 25 de setembro de 2022.
97. Wang M, Yuang-Chi Chang A. Molecular mechanism of action and potential biomarkers of growth inhibition of synergistic combination of afatinib and dasatinib against gefitinib-resistant non-small cell lung cancer cells. *Oncotarget*. 2018 Mar 27;9(23):16533-16546. doi: 10.18632/oncotarget.24814. PMID: 29662665; PMCID: PMC5893260. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29662665/>. Acesso em 25 de setembro de 2022.
98. Ding J, Cheng XY, Liu S, Ji HY, Lin M, Ma R, Meng FL. Apatinib exerts anti-tumour effects on ovarian cancer cells. *Gynecol Oncol*. 2019 Apr;153(1):165-174. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.01.010. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30651189. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30651189/>. Acesso em 25 de setembro de 2022.
99. Tasian SK, Teachey DT, Li Y, Shen F, Harvey RC, Chen IM, Ryan T, Vincent TL, Willman CL, Perl AE, Hunger SP, Loh ML, Carroll M, Grupp SA. Potent efficacy of combined PI3K/mTOR and JAK or ABL inhibition in murine xenograft models of Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017 Jan 12;129(2):177-187. doi: 10.1182/blood-2016-05-707653. Epub 2016 Oct 24. PMID: 27777238; PMCID: PMC5234216. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27777238/>. Acesso em 25 de setembro de 2022.
100. Ramón-López A, Escudero-Ortiz V, Carbonell V, Pérez-Ruixo JJ, Valenzuela B. Farmacocinética poblacional de cisplatino aplicada a la personalización de su dosificación en pacientes oncológicos [Population pharmacokinetics applied to optimising cisplatin doses in cancer patients]. *Farm Hosp*. 2012 Sep-Oct;36(5):392-402. Spanish. doi: 10.1016/j.farma.2011.08.004. Epub 2012 Mar 7. PMID: 22402361. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22402361/>. Acesso em 26 de setembro de 2022.
101. Altaner C. Glioblastoma and stem cells. *Neoplasma*. 2008;55(5):369-74. PMID: 18665745. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18665745/>. Acesso em 01 de outubro de 2022.
102. Ribatti D. Judah Folkman, a pioneer in the study of angiogenesis. *Angiogenesis*. 2008;11(1):3-10. doi: 10.1007/s10456-008-9092-6. Epub 2008 Feb 5. PMID: 18247146; PMCID: PMC2268723. Disponível em:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2268723/>. Acesso em 01 de outubro de 2022.
103. Hahn WC. Cancer: surviving on the edge. *Cancer Cell*. 2004 Sep;6(3):215-22. doi: 10.1016/j.ccr.2004.09.007. PMID: 15380512. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15380512/>. Acesso em 01 de outubro de 2022.
 104. Sugimoto M, Wong DT, Hirayama A, Soga T, Tomita M. Capillary electrophoresis mass spectrometry-based saliva metabolomics identified oral, breast and pancreatic cancer-specific profiles. *Metabolomics*. 2010 Mar;6(1):78-95. doi: 10.1007/s11306-009-0178-y. Epub 2009 Sep 10. PMID: 20300169; PMCID: PMC2818837. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20300169/>. Acesso em 01 de outubro de 2022.
 105. Ishikawa S, Sugimoto M, Kitabatake K, Sugano A, Nakamura M, Kaneko M, Ota S, Hiwatari K, Enomoto A, Soga T, Tomita M, Iino M. Identification of salivary metabolomic biomarkers for oral cancer screening. *Sci Rep*. 2016 Aug 19;6:31520. doi: 10.1038/srep31520. PMID: 27539254; PMCID: PMC4990923. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27539254/>. Acesso em 01 de Outubro de 2022.
 106. Wang X, Kaczor-Urbanowicz KE, Wong DT. Salivary biomarkers in cancer detection. *Med Oncol*. 2017 Jan;34(1):7. doi: 10.1007/s12032-016-0863-4. Epub 2016 Dec 10. PMID: 27943101; PMCID: PMC5534214. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27943101/>. Acesso em 01 de outubro de 2022.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, **em 16 de junho de 2011**

TABELAS

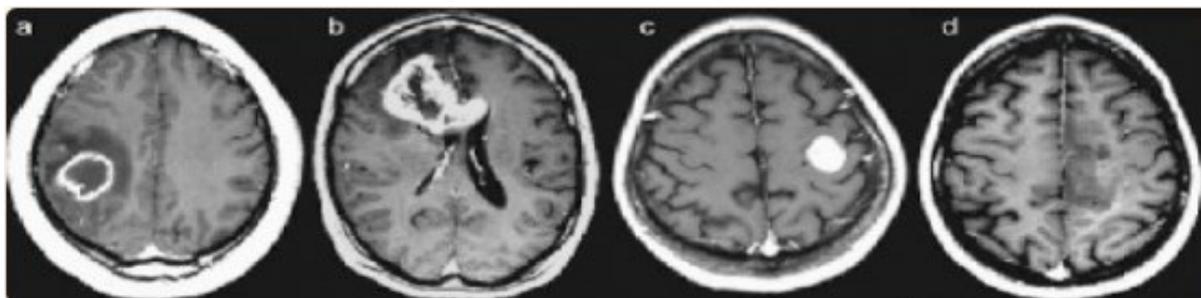
Tabela 1: Tipos de tumores do SNC e suas respectivas características de acordo com a OMS

| Gradação | Características histopatológicas | Tipos de tumores |
|-----------------|---|--|
| Grau I | Lesões não infiltrativas, com baixo potencial proliferativo, sem atipias nucleares, mitoses, proliferação endotelial ou necrose | Astrocitoma pilocítico, astrocitoma de células gigantes subependimais, xantastrocitoma pleomórfico e subependimoma |
| Grau II | Lesões em geral infiltrativas, com atipias nucleares e baixo índice mitótico, sem proliferação endotelial ou necrose | Astrocitoma difuso, oligodendroglioma, ependimoma e oligoastrocitoma misto |
| Grau III | Lesões infiltrativas, com atipias nucleares e alto índice mitótico | Astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, ependimoma anaplásico e oligoastrocitoma anaplásico |
| Grau IV | Lesões infiltrativas, atipias nucleares, alto índice mitótico, células gigantes multinucleadas, necrose e proliferação endotelial | Glioblastoma multiforme |

Fonte::Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, Cavenee WK. The WHO classification of tumors of the nervous system. J Neuropathol Exp Neurol. 2002 Mar;61(3):215-25; discussion 226-9. doi: 10.1093/jnen/61.3.215. PMID: 11895036

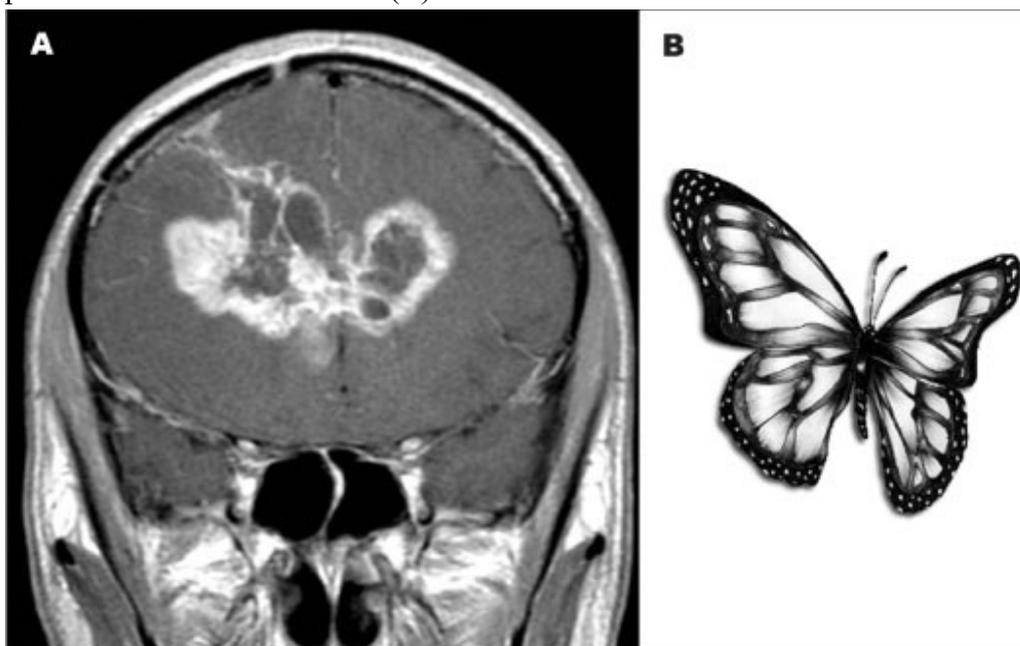
FIGURAS

Figura 1: 4 diferentes pacientes com GBM que ilustram a heterogeneidade anatômica da lesão. As imagens ponderadas em T1 com contraste em corte axial demonstram aparecimento do GBM: (a) realce em perímetro de massa com necrose central no lobo parietal direito com edema circundante; (b) massa irregular com realce que atravessa o corpo caloso; (c) massa com realce bem circunscrita no lobo frontal esquerdo sem edema associado; (d) massa infiltrativa mal definida no lobo frontal medial esquerdo sem necrose aparente.



Fonte: Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee ShU. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017 Jan 1;18(1):3-9. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.1.3. PMID: 28239999; PMCID: PMC5563115. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5563115/>. Acesso em 02 de outubro de 2022.

Figura 2: Imagem de RM coronal aprimorada ponderada em T1 mostrando uma lesão irregular sem realce ao centro com margens realçadas invadindo os lobos frontais (A). Notável aspecto paraidólico de uma borboleta (B).



Fonte: Maranhão-Filho P, Vincent MB. Neuropareidolia: diagnostic clues apropos of visual illusions. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009 Dec;67(4):1117-23. doi: 10.1590/s0004-282x2009000600033. PMID: 20069234. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20069234/>. Acesso em 02 de outubro de 2022.