



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

CATARINA ISABEL ISIDORO LOPES

***AÇÃO DO LICOPENO NA PREVENÇÃO E
TRATAMENTO DO CANCRO DA PRÓSTATA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DOUTORA MARIANA DE OLIVEIRA FREITAS
PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO**

SETEMBRO 2014

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Ação do Licopeno na Prevenção e Tratamento do Cancro da Próstata



Artigo de revisão

Catarina Isabel Isidoro Lopes ^[1]

[1] Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra, PORTUGAL

E-mail do autor: catarinalopes.1791@gmail.com

Índice

1.	Abreviaturas	5
2.	Resumo/Abstract	8/10
3.	Introdução.....	12
4.	Materiais e métodos	13
5.	Epidemiologia do cancro da próstata	14
6.	Fatores de risco do cancro da próstata	18
6.1.	Envelhecimento	19
6.2.	Etnia e história familiar	20
6.3.	Dieta alimentar	23
6.4.	Obesidade	25
6.5.	Inflamação	27
7.	<i>Stress</i> oxidativo	30
7.1.	Espécies reativas e radicais livres.....	30
7.2.	Defesas antioxidantes endógenas	32
7.3.	Defesas antioxidantes exógenas	34
8.	Propriedades biomoleculares e distribuição natural do licopeno	37
8.1.	Caraterísticas biomoleculares do licopeno	37
8.2.	Fontes alimentares, biodisponibilidade e metabolização do licopeno.....	39
9.	Propriedades antioxidantes e influência do licopeno no <i>stress</i> oxidativo e prevenção do cancro da próstata.....	42
9.1.	Ação preventiva do licopeno no cancro da próstata	45

10.	Potencialidades do licopeno como estratégia terapêutica no cancro da próstata	47
11.	Conclusão	53
12.	Agradecimentos.....	55
13.	Bibliografia.....	56
14.	Proveniência de imagens	67

1. *Abreviaturas*

ADN, ácido desoxirribonucleico

ADNmt, ácido desoxirribonucleico mitocondrial

AKT, proteína cinase B

AR, recetor do androgénio

ARNt, ácido ribonucleico de transferência

ATP, adenosina trifosfato

BRCA1, *breast cancer 1, early onset*

BRCA2, *breast cancer 2, early onset*

CAG, glutamina

CAT, catalase

DU145, linha celular humana isolada de metástases cerebrais de cancro da próstata

ERA, elementos de resposta antioxidante

EUA, Estados Unidos da América

GCS, γ -glutamylcisteína sintetase

GR, glutathiona redutase

GSH, glutatião (forma reduzida)

GSSG, glutatião (forma oxidada)

H₂O₂, peróxido de hidrogénio

HBP, hipertrofia benigna da próstata

HO[•], radical hidroxilo

IGF-1, fator de crescimento do tipo insulina 1

IGF-1R, recetor do fator de crescimento do tipo insulina 1

IL-6, interleucina 6

IMC, índice de massa corporal

MIC-1, *macrophage inhibitory cytokine 1*

NADPH, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*

Nfr2, fator nuclear E2-relacionado

NOS, sintases do óxido nítrico

O₂^{•-}, anião superóxido

PC3, linha celular humana isolada de metástases ósseas de cancro da próstata

PCR, proteína C reativa

PIN, Neoplasia intraepitelial de elevado grau

Proteína Keap1, *Kelch-like ECH-proteína 1*

PSA, Antígeno específico da próstata

RNS, espécies reativas de nitrogénio

ROO[•], radical peróxido

ROS, espécies reativas de oxigénio

SOD, superóxido dismutase

TGF- β , fator de crescimento transformador beta

TNF- α , fator de necrose tumoral alfa

2. *Resumo*

O cancro da próstata é a neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada no sexo masculino, sendo também a segunda causa de morte por cancro nos países ocidentais. As taxas de incidência são mais elevadas na Austrália, Europa Ocidental e América do Norte, quando comparadas com países da Ásia Central e Oriental. Trata-se de uma doença diagnosticada predominantemente na sexta e sétima décadas de vida.

Os mecanismos moleculares envolvidos na iniciação e progressão do carcinoma da próstata ainda não estão perfeitamente identificados. Contudo, sabe-se que alguns dos fatores implicados na patogénese da doença incluem: idade avançada, etnia, dieta alimentar, inflamação, metabolismo androgénico e ativação de oncogenes, constituindo fatores de risco em parte associados a um aumento de *stress* oxidativo. Por sua vez, este resulta do balanço entre a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e defesas antioxidantes.

Nos últimos anos, tem-se dado grande importância a estratégias que possibilitem prevenir o cancro baseadas na proteção contra o aumento de *stress* oxidativo. Diversos componentes alimentares foram identificados como compostos anticarcinogénicos, antioxidantes e anti-inflamatórios, com efeito demonstrado na prevenção do cancro da próstata. Alguns destes compostos, incluem o licopeno, o qual evidencia ainda propriedades terapêuticas sobre esta neoplasia que poderão traduzir a indução de apoptose e bloqueio da progressão do ciclo celular das células neoplásicas. Estas evidências suscitam interesse no estudo do efeito de dietas ricas em licopeno, abundante no tomate, e suplementos do mesmo para prevenção e/ou terapêutica do cancro da próstata.

O objetivo deste artigo de revisão é fazer uma revisão bibliográfica sobre as propriedades do licopeno que permitem melhor compreender o seu potencial contributo no que diz respeito à prevenção e terapêutica do cancro da próstata, tendo em conta as evidências

clínicas e científicas demonstradas, nomeadamente, no que concerne à modulação do *stress* oxidativo.

Palavras-chave: Cancro da próstata, *stress* oxidativo, licopeno, prevenção, tratamento.

Abstract

Prostate cancer is the most frequently malignancy diagnosed among men. It is also the second cause of death due to cancer in the Western countries. Incidence rates are clearly higher in developed countries such as Australia, Western Europe and Northern America when compared with countries in South-Central Asia. The majority of diagnoses occur during the sixth or seventh decades of life.

The molecular mechanisms involved in initiation and progression of prostate cancer remain unclear. However, there's evidence that some factors implicated in disease's pathogenesis include: advanced age, race, food, inflammation, androgen metabolism and oncogenes activation. Some of these risk factors are associated with the increase of oxidative *stress*. Oxidative *stress* results from the imbalance between the production of reactive oxygen species (ROS) and antioxidant defenses.

In recent years strategies that allow cancer prevention through protection against the increment of oxidative *stress* have been investigated. Various food components are identified as anticarcinogenic, antioxidants and anti-inflammatory compounds with demonstrated effect on prostate cancer prevention. Some of these compounds such as lycopene also demonstrate therapeutic properties for this kind of cancer that may be associated with apoptotic induction and intervention on the progression of cell cycle of cancer cells. These evidences raise the interest in studying the effect of diets rich in lycopene, which is abundant in tomatoes, as well as supplements of it in the prevention and/or treatment of prostate cancer.

This review of the literature is aimed to address the properties of lycopene improving the understanding of their potential contribution in the prevention and therapy of prostate cancer, taking into account the clinical and scientific evidences demonstrated, namely, regarding the modulation of oxidative *stress*.

Keywords: Prostate cancer, oxidative *stress*, lycopene, prevention, treatment.

3. Introdução

O cancro da próstata é uma doença de elevada prevalência em todo o mundo, apresentando maiores taxas de incidência nos países ocidentais quando comparadas com os países orientais. ^[1,2] Esta patologia constitui a segunda causa de morte por cancro nos homens, nos países ocidentais, surgindo na maioria dos casos, em idade avançada. Nas últimas décadas aferiu-se que fatores como o envelhecimento, hereditariedade, etnia, dieta alimentar, inflamação e alterações hormonais poderão estar implicados na patogénese desta doença, ^[3] em parte, por se encontrarem associados a um incremento do *stress* oxidativo. Neste contexto, torna-se pertinente uma melhor compreensão da influência do *stress* oxidativo, nos fatores de risco, etiologia e progressão do carcinoma prostático.

Uma vez que a população ocidental está cada vez mais envelhecida, refletindo-se num aumento da incidência e prevalência do cancro da próstata, urge reunir esforços que possam combater esta neoplasia. Nos últimos anos tem-se enfatizado o estudo de estratégias que poderão ser eficazes na prevenção do cancro, nomeadamente através da investigação de componentes com propriedades anticancerígenas, antioxidantes e anti-inflamatórias e que fazem parte da dieta alimentar. ^[2] Neste contexto refira-se o licopeno, composto com propriedades antioxidantes e anticancerígenas demonstradas no carcinoma da próstata, encontrando-se em elevada concentração no tomate. ^[4]

Uma vez que o licopeno é um composto fácil de obter, encontrando-se no tomate em elevadas concentrações, sendo bastante abundante no nosso país e presente na dieta alimentar, torna-se pertinente investigar as potencialidades deste composto na prevenção e/ou no tratamento do cancro da próstata.

Esta obra tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre as propriedades do licopeno que permitam melhor compreender o seu potencial contributo na prevenção e

terapêutica do cancro da próstata, tendo em conta as evidências clínicas e científicas demonstradas, nomeadamente, no que concerne à modulação do *stress* oxidativo.

4. Materiais e métodos

Foi realizada uma pesquisa da literatura na *Medline* e outras fontes de dados disponíveis, usando as palavras-chave “licopeno”, “cancro da próstata”, “*stress* oxidativo”, “prevenção” e “tratamento”.

As palavras-chave “licopeno” e “cancro da próstata” foram consideradas primárias e utilizadas quer isoladamente, quer combinadas com outras palavras-chave.

O banco de dados *PubMed* foi a principal ferramenta de pesquisa, tendo sido avaliado de 1990 a Julho de 2014 para identificar publicações sobre cancro da próstata. Foi ainda feita uma pesquisa que avaliou dados publicados a partir de 1994 a Julho de 2014 para identificar publicações sobre licopeno e suas aplicações na prevenção e tratamento do cancro da próstata, bem como as informações a partir de *links* encontrados noutros motores de busca. Além disso, foram consultados vários livros e documentos científicos relacionados com o tema. A seleção para o estudo incluiu vários tipos de artigos (científicos, revisões, meta-análises, revisões sistemáticas, estudos comparativos, estudos *in vitro* e ensaios clínicos).

Foram analisadas publicações em língua inglesa, portuguesa e espanhola, que apresentaram como população de estudo indivíduos do sexo masculino em idade adulta, assim como estudos experimentais *in vitro* e em modelos animais.

Da pesquisa na *PubMed* obtiveram-se cerca de 30 publicações datadas de Janeiro de 2004 até Julho de 2014, para a expressão “Lycopene in prostate cancer prevention” e cerca de 51 publicações para a entrada “Lycopene in prostate cancer treatment”.

5. Epidemiologia do cancro da próstata

O cancro da próstata é uma neoplasia maligna que apresenta uma das maiores taxas de incidência e prevalência à escala global. ^[5,6] Esta patologia é mais prevalente nos países ocidentais (Austrália, América do Norte, Europa Ocidental) do que nos países asiáticos (Fig.1). ^[7,8]

Na maioria dos casos é diagnosticada durante a sexta e sétima décadas de vida. ^[9] Trata-se da neoplasia sólida de maior incidência, no sexo masculino, estimando-se que um em cada seis indivíduos desenvolva cancro da próstata invasivo ao longo da sua vida. ^[10] Nos EUA, representa a segunda causa de morte por cancro ^[6,10] e, na Europa, a terceira. ^[11] De acordo com Siegel e colaboradores (2014), no presente ano serão atingidos cerca de 233 000 novos casos de cancro da próstata, nos EUA, o que corresponde a 27% de todos os novos casos de cancro. Estes autores previram a ocorrência de 29 480 óbitos para 2014, devido a esta doença, correspondendo a 10% da mortalidade por cancro naquele país. Concomitantemente, encontraram uma percentagem semelhante para o cancro do cólon e reto, contudo, a sua contribuição em números absolutos é inferior, correspondendo a 26 270 óbitos. Segundo o mesmo estudo, apenas o cancro do pulmão e o cancro dos brônquios ultrapassam este valor, contribuindo com 28% da mortalidade por cancro, o que corresponde a 86 930 casos para o ano de 2014 (Fig. 1). ^[6]

Mortalidade por cancro estimada para 2014 no sexo masculino nos EUA

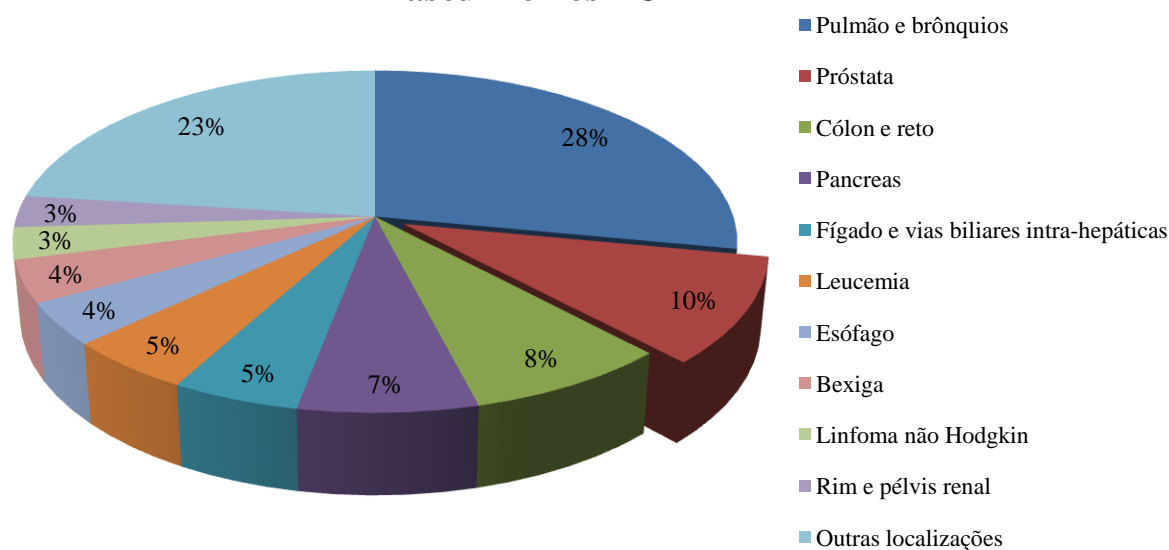


Fig.1 – Mortalidade por cancro estimada para 2014 para o sexo masculino nos EUA. Adaptado de Siegel e colaboradores (2014).

Apesar da preocupação que merecem os valores referidos, a mortalidade associada ao cancro da próstata tem vindo a diminuir desde 1992. ^[6,7] Esta evolução poderá ser consequência do diagnóstico precoce, particularmente, do doseamento sérico do antígeno específico da próstata (PSA) e do toque retal, permitindo assim o tratamento atempado do cancro. ^[6,10]

No entanto, para o intervalo de tempo decorrido entre 1982 e 1992, verificou-se um acentuado aumento na taxa de incidência, nos EUA (Fig. 2). Este facto poderá estar relacionado com uma maior deteção de casos, uma vez que neste país o doseamento do PSA tornou-se frequente para despiste precoce de carcinoma da próstata, possibilitando o diagnóstico desta doença em fase latente ou assintomática. ^[5,6]

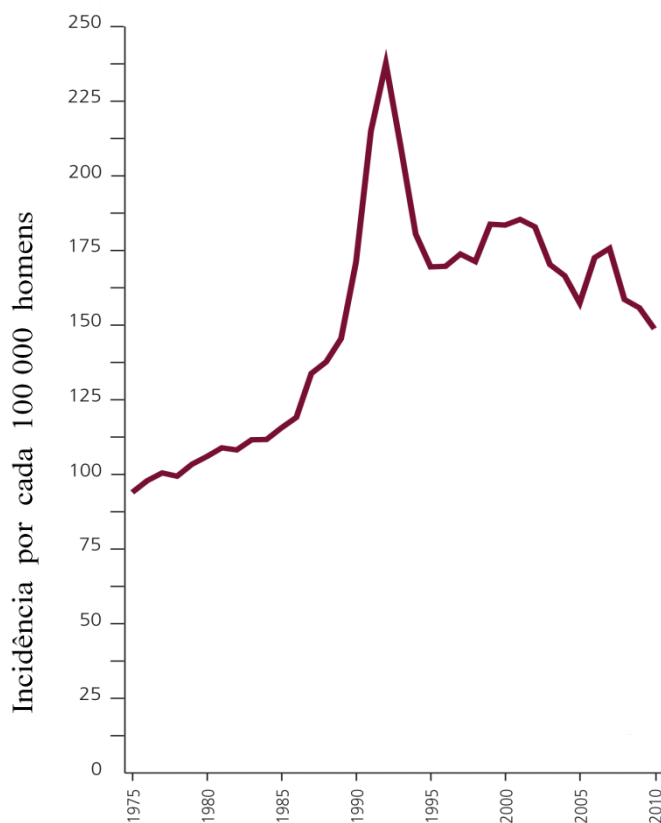


Fig. 2 – Evolução da taxa de incidência de cancro da próstata. Está representada a taxa de incidência por cada 100 000 habitantes do sexo masculino, nos EUA, ao longo do tempo (1975-2010). Adaptado de Siegel e colaboradores 2014.

A nível mundial observam-se variações na incidência e na mortalidade do carcinoma da próstata, que são influenciadas por fatores genéticos, culturais, económicos, dietéticos entre outros. As taxas de incidência e mortalidade tendem a ser mais elevadas nas regiões mais desenvolvidas comparativamente com as menos desenvolvidas. Esta discrepância entre países desenvolvidos e em vias de desenvolvimento está muitas vezes relacionada com reduzidos recursos económicos para implementar programas de rastreio baseados no doseamento do PSA, assim como sistemas de saúde muito precários e notificações incompletas dos casos de carcinoma da próstata. [5,7,8]

Tabela 1 – Distribuição mundial da incidência de cancro da próstata por cada 100 000 habitantes entre 2000 e 2004.

Região	Incidência por 100 000 habitantes
Ásia Oriental	3,8
Norte de África	5,8
Sudeste Asiático	7
África Oriental	13,8
Europa Central/Oriental	17,4
África Ocidental	19,3
Europa do Sul	35,5
África do Sul	40,5
América do Sul	47
Caraíbas	52,4
Europa do Norte	57,7
Europa Ocidental	61,6
Austrália	79,9
América do Norte	119,9
América do Norte (Americanos-europeus)	161,4
América do Norte (Afro-americanos)	255,5

Adaptado de Zeigler-Johnson *et al.*, 2008.

Os homens asiáticos apresentam as taxas mais reduzidas de cancro da próstata. Por outro lado, os cidadãos afro-americanos registam as mais elevadas taxas de carcinoma da próstata e tendem a apresentar formas mais agressivas da doença. ^[5,6,8]

Porém, diversos estudos epidemiológicos demonstram que a incidência de cancro da próstata em emigrantes asiáticos a residir em países ocidentais é muito mais elevada do que no seu país de origem. Esta mudança sugere não só que os fatores genéticos estão implicados na patogénese da doença, mas também o estilo de vida ocidental, incluindo alterações dos hábitos alimentares (como a adoção de dietas hipercalóricas ricas em gordura saturada de origem animal, diminuição do consumo de frutas, legumes frescos, derivados da soja, chá verde) e a influência do meio ambiente. ^[5,8,12]

O envelhecimento está também fortemente relacionado com o desenvolvimento de cancro da próstata. Aproximadamente 81 % dos doentes com carcinoma da próstata têm mais

de 65 anos de idade, sendo que em indivíduos com menos de 45 anos a incidência desta neoplasia é extremamente baixa, ocorrendo com uma frequência inferior a 1 por cada 100 000 indivíduos.^[7]

6. Fatores de risco do cancro da próstata

O cancro da próstata é uma doença que resulta da interação entre fatores genéticos e ambientais. Os três fatores de risco comprovadamente associados ao cancro da próstata são o envelhecimento, a origem étnica e a história familiar.^[13,14] No entanto, existem outras condições que parecem contribuir para o desenvolvimento da doença como a dieta alimentar, aspetos hormonais, medicamentos, exposição ocupacional e a obesidade (Fig.3).^[14] Alguns dos fatores de risco referidos, estão associados a um aumento do *stress* oxidativo, resultante de um desequilíbrio entre as espécies reativas de oxigénio (ROS) e as defesas antioxidantes.

[15]

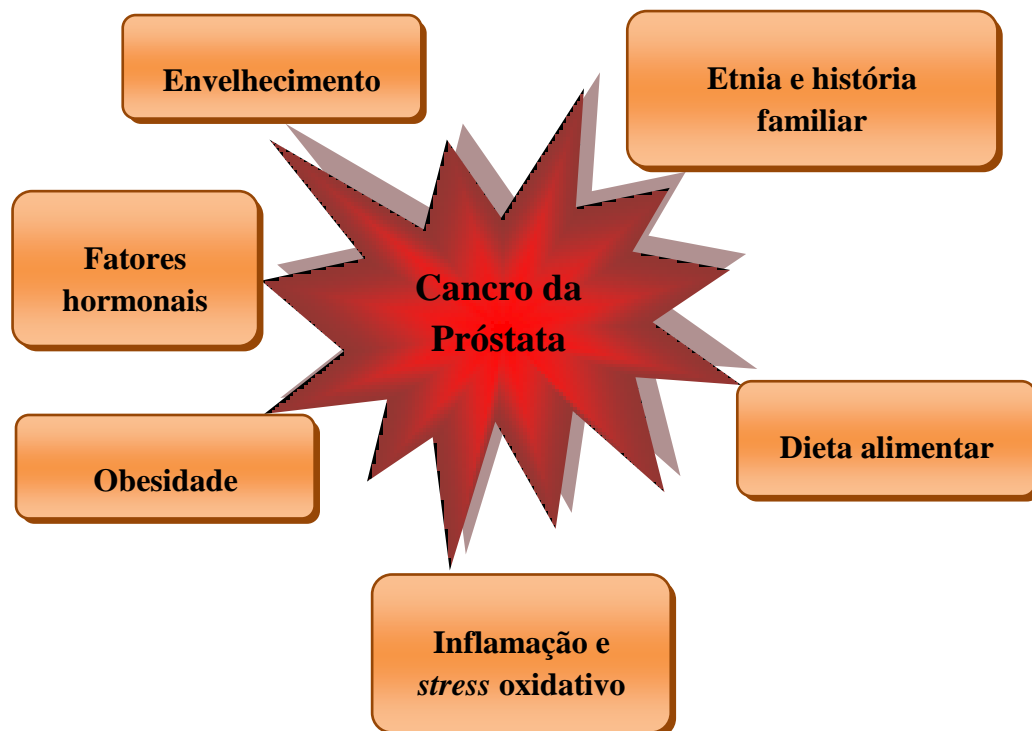


Fig. 3 – Fatores de risco para o desenvolvimento do cancro da próstata.

6.1. Envelhecimento

Vários autores revelam que o risco de desenvolver cancro da próstata começa a aumentar acentuadamente a partir dos 55 anos de idade,^[16] atingindo percentagens superiores a 90% por volta dos 90 anos.^[3] Estudos realizados em autópsias evidenciaram que o cancro da próstata pode apresentar um longo período de latência e desenvolvimento, observando-se frequentemente micro lesões neoplásicas por volta da segunda e terceira décadas de vida.^[16]

O envelhecimento é um processo fisiológico que se caracteriza pela deterioração funcional, gradual e progressiva de estruturas e moléculas, devido à acumulação de mutações no ADN, nuclear e mitocondrial,^[17] assim como de lesões noutras biomoléculas como os lípidos e proteínas. Estas alterações são condicionadas pela acumulação de ROS, produzidas pela célula no decurso de processos metabólicos e fisiológicos.^[3] As ROS poderão ser muito reativas com capacidade para lesar diretamente macromoléculas e enzimas envolvidas na reparação de mutações do ADN, inativando-as. Desta forma, contribuem para o aparecimento de mutações que estão na base da tumorigénese.^[3] Adicionalmente poderão lesar organelos celulares comprometendo a sua normal função.^[3] As ROS poderão ser resultantes de diversos mecanismos, entre os quais, o aumento de citocinas inflamatórias (interleucina (IL) 6 e o fator de necrose tumoral (TNF α), entre outras),^[18] bem como disfunção mitocondrial. A nível mitocondrial, o aumento das ROS é responsável pela lesão oxidativa do ADNmt que por sua vez condiciona maior produção de ROS.^[17]

O envelhecimento é também caracterizado por um declínio das enzimas com atividade antioxidante, nomeadamente, a glutatona reduzida (GSH), a superóxido dismutase (SOD), responsável pela conversão de superóxido de hidrogénio em peróxido de hidrogénio (H₂O₂), as catalases e a glutatona peroxidase (GPx) também importante na eliminação do peróxido de hidrogénio (H₂O₂).^[19] Pelo exposto estas condições favorecem o aumento de *stress* oxidativo contribuindo para o desenvolvimento e progressão de neoplasias.

6.2. *Etnia e história familiar*

A incidência e a mortalidade do cancro da próstata variam consoante a etnia e localização geográfica, como referido. A incidência é muito mais elevada nos países ocidentais (Estados Unidos da América, Austrália, países europeus) do que nos países orientais (Japão, China, Coreia, entre outros).^[8,13] A população afro-americana apresenta taxas mais elevadas de incidência, bem como maiores taxas de mortalidade. Este facto relaciona-se com a deteção frequente do tumor em estádios mais avançados.^[20] Investigações desenvolvidas ao longo dos últimos anos, evidenciaram que os afro-americanos apresentam mutações a nível do gene do recetor do androgénio, assim como níveis mais elevados de IGF-1 (fator de crescimento insulínico, com diversas funções entre as quais estimulação da proliferação celular).^[20]

A disparidade na incidência de cancro da próstata entre diferentes etnias motivou diversos estudos com o objetivo de identificar interações gene-gene e/ou gene-ambiente que pudessem estar na base da etiologia do cancro da próstata.^[13] Alguns estudos evidenciaram que repetições curtas de tripletos para a glutamina (CAG) no gene que codifica o recetor do androgénio (AR), estão associadas a um maior risco de cancro da próstata,^[21] como acontece nos africanos.^[13,22] Esta hipótese é suportada, por um lado, por evidências *in vitro*, que demonstraram uma relação positiva entre um menor número de repetições de CAG no gene do recetor dos androgénios (AR) e uma transcrição mais ativa do mesmo, relacionando-se com um aumento da proliferação celular mediada pelo AR.

Segundo Bostwick e colaboradores (2004) os afro-americanos apresentam uma maior prevalência de repetições curtas de CAG, que os indivíduos de raça branca e que os asiáticos.

^[3] A existência de um menor número de repetições de CAG pode condicionar uma transcrição mais ativa do gene, e conseqüentemente uma maior disponibilidade do AR para o seu ligando.

^[22] Assim, pode surgir uma maior estimulação androgénica do tecido prostático, que

intensifica o crescimento celular resultando num risco mais elevado de desenvolver cancro.
[22] Este facto poderá explicar em parte uma maior incidência e agressividade de cancro da próstata entre os afro-americanos.^[3]

Apesar da menor incidência em países asiáticos, diversos estudos verificaram que há um aumento entre os emigrantes asiáticos a residir nos EUA, e na Europa comparativamente ao observado nos seus países de origem.^[3,8,13] Este fenómeno pode estar relacionado com a existência de um sistema de saúde diferente (em que não estejam estipulados programas de rastreio de cancro da próstata e, portanto, não há tanta probabilidade de detetar possíveis casos). Paralelamente, existem evidências que a mudança de hábitos de vida, nomeadamente a adoção de uma dieta ocidental, rica em gorduras animais e carnes vermelhas, consumo excessivo de álcool e diminuição do consumo de frutas e vegetais, poderão condicionar o desenvolvimento desta patologia.^[8,14] Indivíduos japoneses a residir nos EUA, apresentam taxas de incidência 43 vezes mais altas do que os residentes no Japão, sendo que este incremento de risco surge em menos de uma geração.^[12] Estes achados sugerem que os fatores ambientais e comportamentais têm também grande influência no risco de desenvolvimento de cancro da próstata.^[3,8,13]

A realização de diversos estudos epidemiológicos, ao longo das últimas décadas, permitiu concluir que indivíduos com um familiar em primeiro grau - irmão, pai - afetado pelo cancro da próstata, têm em média, duas a três vezes maior risco de desenvolver esta patologia.^[13,14] O risco aumenta cinco a onze vezes, se existirem dois ou mais familiares em primeiro grau afetados.^[14]

Cerca de 9 a 10 % dos doentes sofrem de um tipo de cancro da próstata hereditário, caracterizado por afetar pelo menos dois familiares que desenvolvem a doença em idade jovem, isto é, antes dos 55 anos.^[13,14] Os estudos de mapeamento genético com vista a identificar genes envolvidos no desenvolvimento do cancro da próstata,^[13] incluem também os genes BRC1 e BRC2.^[21]

Os genes BRCA1 (localizado no cromossoma 17) e BRCA2 (localizado no cromossoma 13), quando normalmente funcionais, participam no controlo do crescimento celular, uma vez que são responsáveis pela codificação de proteínas supressoras tumorais. Essas proteínas ajudam na reparação de ADN lesado e têm um papel importante na estabilidade do material genético. Quando um desses genes está mutado, traduzindo-se na sob-expressão ou disfunção das proteínas por eles codificadas, existe maior probabilidade das lesões no ADN não serem corretamente reparadas. Como tal, as células estão mais suscetíveis a desenvolver alterações genéticas que poderão culminar em processos cancerígenos. Determinadas mutações hereditárias, localizadas nestes dois genes, incrementam o risco de cancro da mama, do ovário, da próstata e outros tipos de cancro. Estes genes mutados são dominantes, isto é, mesmo em heterozigotia existe manifestação de doença, podendo ser transmitidas tanto pelo progenitor materno como paterno. Segundo alguns autores, homens que apresentem mutações no gene BRCA2 associadas a mutações menos extensas no gene BRCA1, apresentam risco aumentado de vir a desenvolver cancro da mama; ^[23] homens que apresentem mutações mais severas no gene BRCA1 ou BRCA2 têm um risco mais elevado de cancro da próstata. ^[24]

Apesar dos avanços científicos permitirem atualmente a identificação de diversos genes relacionados com o desenvolvimento do cancro da próstata, permanecem por esclarecer os mecanismos pelos quais ocorrem determinadas mutações, que se traduzem em alterações funcionais, que por sua vez, culminam no desenvolvimento desta patologia. Pelo exposto torna-se fundamental continuar a desenvolver estudos nesta área, para que num futuro próximo, se possam ter mais certezas em relação aos genes que efetivamente estão implicados no desenvolvimento desta patologia.

6.3. Dieta alimentar

Como já foi referido na dieta ocidental existe um consumo elevado de gordura saturada, sobretudo de origem animal, associado a um consumo reduzido de legumes, frutas e fibras. Segundo Giovannucci e colaboradores (1993), o consumo de gordura saturada, na maioria de origem animal (carnes vermelhas), está associado a um aumento do risco de desenvolver cancro da próstata.^[25] Mais tarde, em 2001, Kolonel concluiu também que existe uma associação positiva (risco relativo 1,3-2,0) entre dietas ricas em gordura saturada e a incidência de cancro da próstata.^[26] O mecanismo pelo qual a gordura aumenta o risco de cancro da próstata permanece por esclarecer.

O papel dos produtos lácteos no cancro da próstata, também tem sido alvo de investigação nos últimos anos. Segundo Gann (2002) mais de 20 estudos epidemiológicos incidiram sobre esta questão e permitiram identificar uma associação positiva entre o consumo de produtos lácteos e este tipo de cancro.^[13] Mais recentemente, diversos investigadores concentraram-se em aferir se existe uma relação significativa entre a ingestão diária de cálcio e o risco de cancro da próstata. Um estudo levado a cabo pela HPFS (Health Professionals Follow-up Study), verificou que os indivíduos que consumiam maiores quantidades de cálcio (> 2000 mg/dia), sobretudo devido a suplementos (antiácidos), apresentavam cerca de 5 vezes maior risco de desenvolver cancro da próstata,^[27] comparativamente a homens com consumo diário de cálcio reduzido.^[28] Uma hipótese explicativa, ainda a ser investigada, assenta na possibilidade de os níveis elevados de cálcio condicionarem uma diminuição dos níveis de vitamina D ativa (1,25 dihidrocolecalciferol D), que em laboratório demonstrou ter propriedades anticarcinogénicas e antioxidantes.^[3,13]

A ingestão abusiva de álcool é outro fator que parece estar associado a um aumento do risco de cancro da próstata, contudo os resultados dos diversos estudos ainda não são conclusivos.^[3,14]

Em contrapartida, legumes e frutas são ricos em substâncias antioxidantes, que podem atenuar o desenvolvimento de cancro da próstata ao neutralizar ROS. [29]

O consumo de derivados da soja é muito comum na cultura asiática, e está associado a efeitos preventivos do cancro da próstata. Alguns estudos referem que o consumo destes derivados, sobretudo não fermentados, estará associado a um decréscimo de 25 a 30 % no risco de cancro da próstata. [8]

A toma de chá verde é prática diária em muitos dos países asiáticos e poderá contribuir para a baixa incidência de cancro da próstata nestes países. O chá verde tem uma composição química complexa, na qual se destaca o elevado teor em catequinas com propriedades antioxidantes (*epigallocatequina* (EGC) e a *epigallocatequina gallato* (EGCG)), a que se atribuem a maior parte dos benefícios do consumo do chá). [30] Sabe-se que o incremento do *stress* oxidativo potencia a ocorrência de lesões estruturais, podendo atuar sobre diversos componentes celulares como os lípidos, os aminoácidos constituintes das proteínas ou ainda a nível do ADN celular, condicionar alterações na expressão génica, como por exemplo o aumento da expressão de oncogenes (devido a processos de hipometilação generalizada) e diminuição da expressão de genes supressores tumorais (devido a processos de hipermetilação), interferindo com o normal funcionamento do metabolismo celular. [31] Desta forma, as catequinas ao participarem na diminuição do teor de ROS, quer pela inibição de enzimas pró-oxidantes como a NADPH oxidase e xantina oxidase, [32] quer pela inativação direta das ROS poderão ter um efeito protetor na carcinogénese prostática, ao contribuírem para a diminuição do *stress* oxidativo.

Existem ainda outros antioxidantes obtidos através da dieta alimentar - como o selénio, vitamina E e licopeno - que em numerosos estudos estão associados à diminuição do risco de cancro da próstata. [3,13,29] Também Wei e colaboradores (2012) observaram que o consumo de tomate e dos seus derivados se encontra associado ao aumento dos níveis séricos de licopeno, antioxidante da família dos carotenoides que tem efeitos protetores contra o

carcinoma da próstata, e que atua como antioxidante e inibe a proliferação celular, particularidades que serão aprofundadas mais adiante. ^[33]

6.4. Obesidade

A obesidade é conhecida como a epidemia mundial do século XXI. ^[34] Diversos estudos epidemiológicos têm mostrado que o índice de massa corporal e a obesidade visceral (de localização predominantemente abdominal) estão associados a um risco aumentado de diversos câncros, como o cancro da próstata, o cancro do cólon, o cancro renal, o cancro da mama e o cancro do endométrio. ^[35] Nos últimos anos, a possível associação obesidade-cancro tem motivado grande interesse académico. A obesidade é normalmente avaliada pelo índice de massa corporal (IMC), mas este medidor não possibilita fazer a distinção entre massa adiposa e massa magra, particularmente em homens com grande massa muscular, assim como não avalia a distribuição da gordura corporal. Assim, a relação entre o IMC e o risco de cancro da próstata é controversa em diversos estudos. ^[36,37] Num estudo desenvolvido por Zhang e colaboradores (2014), verificou-se que não existe uma relação efetiva entre o IMC e o risco de cancro da próstata, e concluíram que o IMC não pode ser considerado um fator de risco, por si só, para a agressividade do cancro da próstata. ^[34] Contrariamente, a gordura abdominal ou a gordura periprostática parecem refletir uma associação efetiva com o cancro da próstata. ^[37,38]

Apesar do tecido adiposo visceral corresponder apenas a 10% de toda a gordura corporal, este é metabolicamente mais ativo do que o tecido adiposo subcutâneo ou periférico. ^[34] A gordura periprostática está associada a variações nos níveis de diversas hormonas, como a insulina, a testosterona, os estrogénios, a leptina, entre outras, que têm um papel importante nesta neoplasia. ^[39] Além do tecido adiposo visceral produzir uma grande variedade de

hormonas, é também responsável pela produção de citocinas, incluindo o fator de necrose tumoral α (TNF- α), a interleucina 6 (IL-6), a proteína C reativa (PCR), entre outras.

A leptina é uma hormona produzida pelo tecido adiposo, com um papel crucial na regulação do peso corporal, uma vez que estimula o gasto energético e induz a saciedade.^[34] A leptina não atua apenas na gordura visceral, pois alguns estudos revelam que existem recetores desta hormona em diversos tecidos (cardíaco, pulmonar, hepático, muscular, prostático, renal, pancreático, intestinal).^[40] Estudos *in vitro* evidenciaram que as células prostáticas carcinomatosas expressam recetores para a leptina.^[40] A ativação desses recetores pode ter um efeito mitogénico e/ou antiapoptótico e, como tal, potenciar a proliferação celular, contribuindo para aumentar o risco de cancro da próstata e a progressão do mesmo.^[40] Contudo, os mecanismos pelos quais a leptina exerce estas ações permanecem ainda por esclarecer, sendo necessário desenvolver mais investigações para clarificar o papel desta hormona na progressão desta doença.

A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina pró-inflamatória, indutora de formação de ROS^[41] e responsável pela ativação de diversas cascatas de sinalização intracelular, que culminam num aumento da atividade nuclear, condicionando um incremento da proliferação celular.^[42] Deste modo, ao intervir na modelação destes mecanismos celulares e ao condicionar uma maior atividade celular, tem um papel determinante no crescimento de tumores malignos, nomeadamente, no cancro da próstata.^[34]

A proteína C reativa (PCR), é um marcador sanguíneo de inflamação e, no cancro da próstata, a sua produção é determinada pela IL-6. Uma meta-análise realizada por Guo e colaboradores (2013) evidenciou que níveis elevados de PCR estão associados a um risco aumentado de desenvolver diversos tipos de cancro, de entre os quais, o cancro do pulmão, o cancro da mama e o cancro da próstata.^[43] Segundo o mesmo estudo, a inflamação crónica está implicada na carcinogénese; contudo, é necessário desenvolver mais estudos para aferir se a PCR tem um papel direto neste processo. Existem indícios que o estado inflamatório

crónico tem um papel efetivo na promoção e progressão do cancro, porém os mecanismos implicados nessa ação não estão esclarecidos, pelo que continuam a ser alvo de interesse da comunidade científica.

Pelo exposto, pode concluir-se que a obesidade visceral e/ou a gordura periprostática influencia a secreção de hormonas e citocinas, como a leptina, a IL-6 e a PCR que parecem ter um efeito estimulante na promoção e progressão do cancro da próstata.^[34] Os mecanismos pelos quais esses efeitos são obtidos continuam a ser alvo de investigação, não estando ainda determinados.

6.5. Inflamação

A inflamação prostática pode ser desencadeada por diferentes agentes, como infeções, existência de corpos amiláceos e cálculos, alterações hormonais, refluxo urinário, entre outros.^[44]

A inflamação é uma resposta biológica e fisiológica dos tecidos vivos à agressão.^[45] Todavia a inflamação prostática crónica ou recorrente (prostatite), bem como infeções sexualmente transmissíveis têm sido positivamente associadas ao incremento do risco de desenvolver esta neoplasia.^[46,47] Diversos estudos indicam que a inflamação crónica e a recorrente estão na base da carcinogénese, sendo pouco relevante a natureza do agente infeccioso.^[46]

A prostatite pode ser desencadeada por diferentes espécies bacterianas (*E. coli*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, entre outras), microrganismos sexualmente transmissíveis (*Chlamydia trachomatis*, bactérias *Gonococicas*, *Trichomonas vaginalis*, *Treponema pallidum*, entre outros). Os microrganismos associados com maior frequência à infeção prostática são a *E.coli* e a *Enterococcus spp.*,^[48] possivelmente porque são os principais comensais do aparelho urinário

masculino. Diversos estudos, desenvolvidos nas últimas décadas, com o objetivo de avaliar a potencial relação prostatite-carcinoma da próstata revelaram-se controversos,^[49,50] pelo que ainda não é possível estabelecer uma relação efetiva entre os mesmos. Existem, contudo, alguns estudos realizados em modelos animais, em que se induziu um processo inflamatório a nível do tecido prostático e se verificou um aumento da proliferação epitelial,^[51] fenómenos displásicos e lesão oxidativa do ADN,^[52] pelo que mais investigações deverão ser desenvolvidas para aferir a potencial associação entre a inflamação prostática e o desenvolvimento de cancro da próstata.

Corpos amiláceos (pequenos corpos laminados) e cálculos (formações nodulares calcificadas) são frequentemente encontrados na próstata de homens adultos. Tanto os corpos amiláceos como os cálculos (que aparentemente são corpos amiláceos calcificados) parecem ser responsáveis por causar um trauma físico no epitélio glandular e, conseqüentemente, induzirem inflamação focal aguda assim como inflamação crónica e oclusão glandular.^[44]

É a inflamação crónica e/ou recorrente que estão frequentemente associadas ao carcinoma da próstata. Esta é mediada na maior parte dos casos, por linfócitos e macrófagos e, em menor escala, por eosinófilos e outras células plasmáticas. A inflamação aguda está presente em menor extensão sendo mediada sobretudo por neutrófilos.^[48]

A ativação de linfócitos, macrófagos e neutrófilos conduz à produção de citocinas inflamatórias, cujo papel no risco e promoção do cancro da próstata tem sido alvo de investigação nos últimos anos.

Diversas citocinas inflamatórias têm sido identificadas como potenciais mediadores da inflamação prostática que poderá estar implicada na carcinogénese prostática.^[48] Uma dessas citocinas é a citocina inibitória macrofágica 1 (MIC-1), membro da superfamília do fator de crescimento transformador β (TGF- β).^[53] Alguns estudos demonstraram um aumento da expressão de MIC-1 no cancro da próstata,^[53] assim como recentes evidências^[54] sugerem que níveis circulantes de MIC-1 estão associados a mau prognóstico no cancro da próstata.

Karan e colaboradores (2009) sugeriram que MIC-1 poderá ser uma molécula chave na patogénese do cancro da próstata condicionada pelos macrófagos.^[55] Os mecanismos pelos quais esta citocina atua ainda estão a ser alvo de estudo, não existindo para já uma explicação universal do modo de ação da mesma.

A interleucina 6 (IL-6), é uma citocina multifuncional envolvida em numerosos processos inflamatórios inatos e adaptativos.^[48] Esta citocina é produzida em diversos tipos de células como os macrófagos, células endoteliais e linfócitos T. No cancro da próstata, diversos estudos sugerem que a IL-6 está implicada na iniciação e/ou progressão cancerígena, nomeadamente pela seguintes evidências:

- A IL-6 e o seu recetor podem ser produzidos pelas células prostáticas, tendo sido detetado um incremento dos mesmos no epitélio prostático maligno bem como em situações de neoplasia intraepitelial de elevado grau (PIN);^[56]

- Doentes com cancro da próstata metastizado e cancro da próstata hormono-refratário apresentam níveis circulantes de IL-6 aumentados;^[57]

- Segundo Culig e Puhr (2011), a IL-6 poderá interferir na ativação do recetor do androgénio (AR),^[58] sendo que o mecanismo específico que está na base dessa possível ação está ainda a ser objeto de estudo.

Assim, a IL-6 continua a ser uma citocina de particular interesse na etiologia do cancro da próstata, especialmente no que diz respeito a uma potencial contribuição dos seus níveis sistémicos elevados na progressão da doença.^[48]

Associadamente, como resposta à sinalização induzida pelas citocinas, os leucócitos produzem espécies reativas de oxigénio e nitrogénio. Estes compostos são capazes de induzir mutações a nível do ADN celular, que estão na base do desenvolvimento e progressão do cancro da próstata.

7. *Stress oxidativo*

O *stress* oxidativo define-se como um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e as defesas antioxidantes.^[15]

Em concentrações adequadas, as ROS podem ser benéficos para a célula, estando envolvidos em vários processos fisiológicos de sinalização e de regulação. No entanto, há situações em que o equilíbrio entre a produção de ROS (oxidação) e as defesas antioxidantes (redução) é perturbado devido à produção excessiva de ROS e/ou porque existe uma deficiência nas defesas antioxidantes da célula.^[59]

A perda do equilíbrio do estado redox (relação entre as reações de oxidação e redução) condiciona o correto funcionamento celular porque as ROS (sobretudo por intermédio de radicais de oxigénio) reagem rapidamente com diversas biomoléculas como os ácidos nucleicos, proteínas e lípidos. A nível lipídico surgem fenómenos de peroxidação que condicionam alterações nas propriedades biofísicas da membrana celular, como a fluidez e a permeabilidade, bem como na estrutura e função.^[60] A nível proteico pode ocorrer a oxidação de aminoácidos, o que faz com que as proteínas percam a sua função fisiológica.^[60] A lesão oxidativa do ADN pode condicionar o aparecimento de mutações e instabilidade genética, cuja acumulação pode culminar num processo carcinogénico.^[61] Todas estas ações das ROS nos componentes celulares implicam que um desequilíbrio no estado redox possa condicionar o surgimento de várias patologias, entre as quais o cancro.^[62]

7.1. *Espécies reativas e radicais livres*

A oxidação é um processo químico no qual os radicais livres com eletrões desemparelhados captam eletrões de moléculas eletricamente neutras para estabilizar a sua orbital atómica.^[63]

Espécies reativas de oxigénio (ROS) e espécies reativas de nitrogénio (RNS) são termos que abrangem todas as formas reativas de oxigénio e de nitrogénio, incluindo radicais e não-radicalis, que participam na iniciação e progressão de reações em cadeia que originam a formação de espécies radicalares.^[59] A reatividade destes compostos com biomoléculas é variável, sendo alguns estáveis e pouco reativos, como por exemplo o radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$), e outros altamente reativos, como o radical hidroxilo (HO^{\bullet}).^[64]

Um radical livre pode ser um átomo ou uma molécula que contém um ou mais eletrões desemparelhados, isto é, tem orbitais com apenas um eletrão.^[65] Sob esta forma, apresenta instabilidade elétrica evidenciando uma forte reatividade com a maioria das espécies químicas. Os radicais livres derivados de oxigénio são genericamente conhecidos como ROS e representam a classe mais importante de radicais livres geradas pelo organismo, de acordo com Ferreira e colaboradores (2007).

Os radicais livres são característicos das células aeróbias, resultando de um conjunto de reações de oxidação-redução que possibilitam utilizar o oxigénio na produção de energia metabolicamente ativa (ATP). Uma vez produzidos, são maioritariamente removidos pela ação de mecanismos antioxidantes inerentes à célula, incluindo enzimas e moléculas não enzimáticas. A manutenção do equilíbrio entre a produção de radicais livres e as defesas antioxidantes é uma condição essencial para o funcionamento normal do organismo.^[62]

Ao longo da cadeia respiratória mitocondrial ocorre uma constante “fuga” de eletrões resultando na captação de eletrões pelo Oxigénio molecular (O_2). Como consequência forma-se o anião superóxido ($O_2^{\bullet-}$). Este anião é principalmente produzido nas mitocôndrias ao nível dos complexos I e III da cadeia respiratória. Estima-se que esta “fuga” de eletrões ocorra em cerca de 1 a 3% dos eletrões que passam pela cadeia respiratória mitocondrial.^[59]

O radical hidroxilo (HO^{\bullet}) tem um tempo de vida muito curto por ser extremamente reativo, sendo mesmo a ROS com maior potencial oxidativo, nomeadamente sobre as moléculas de ADN.^[59]

A mitocôndria, conhecida como a “central energética da célula”, é a principal fonte intracelular produtora de ROS.^[67] Em contrapartida, é dos principais alvos do ataque destes compostos. A cadeia respiratória é composta por proteínas transmembranares ao nível da membrana mitocondrial interna. Por sua vez, a formação de ROS ocorre perto da membrana, pelo que estas têm fácil acesso aos seus lípidos constituintes podendo oxidá-los. A oxidação dos lípidos é designada por peroxidação lipídica e, origina formação de ROS em cadeia, aumentando progressivamente o potencial oxidativo, se não forem bloqueadas pelos mecanismos de defesa antioxidante.^[59] As ROS exercem também ação no ADN mitocondrial, desprovido de histonas, provocando lesões oxidativas e alterações no estado de metilação do ADN. Desta forma, é comum observar a hipermetilação de regiões reguladoras ou promotoras de genes supressores tumorais, normalmente não metiladas, com conseqüente silenciamento destes. Por outro lado, ocorre com frequência hipometilação em sequências usualmente metiladas, resultando na ativação de protooncogenes e instabilidade genética.^[67]

É ainda de destacar que existem espécies reativas azotadas (RNS), como o óxido nítrico e o dióxido de azoto.^[63] O principal RNS é o óxido nítrico (NO[•]), produzido nos tecidos biológicos pela ação de sintases de óxido nítrico (NOS), ao metabolizar arginina a citrulina. Este radical é muito abundante e tem ação sinalizadora em diversos processos fisiológicos (neurotransmissão, regulação da pressão sanguínea pela sua ação vasodilatadora, resposta imunitária). Contudo, caso se verifique a sobreexpressão do mesmo, podem ocorrer lesões em biomoléculas como as proteínas, os lípidos, ou ainda atuar no ADN.^[59]

7.2. Defesas antioxidantes endógenas

A exposição continuada do organismo às ROS condiciona a existência de um sistema antioxidante endógeno capaz de contrariar a lesão oxidativa. Os antioxidantes endógenos contemplam mecanismos enzimáticos e não enzimáticos.^[59]

Como exemplos de defesas enzimáticas temos a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT), a glutatona peroxidase (GPH-Px), entre outras. Entre as defesas antioxidantes não enzimáticas, destacam-se compostos como a glutatona reduzida (GSH), entre outros. ^[59]

A SOD converte o anião superóxido ($O_2^{\bullet-}$) em peróxido de hidrogénio (H_2O_2), ^[59] segundo a equação abaixo ilustrada:

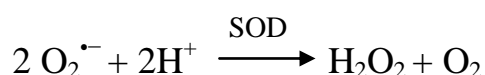


Fig. 4 – Representação da ação da superóxido dismutase (SOD).

A CAT é uma enzima intracelular, abundante nos lisossomas, com capacidade de converter o peróxido de hidrogénio (H_2O_2) em água, ^[59] como ilustra a equação abaixo:

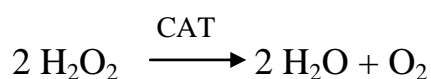


Fig. 5 – Representação da ação da catalase (CAT).

A GPH-Px apresenta cinco formas de isoenzimas, que abundam em diferentes locais do organismo, nomeadamente no citosol, trato gastrointestinal, plasma e núcleo de espermatozóides. A capacidade antioxidante das GPH-Px relaciona-se com a redução de peróxidos de hidrogénio (H_2O_2) e hidroperóxidos orgânicos, ^[68] como ilustra a equação abaixo:

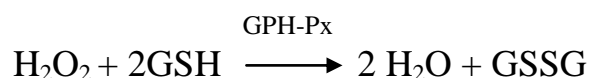


Fig. 6 – Representação da ação da GPH-Px (Glutationa Peroxidase). Legenda: GSSG: Glutationa oxidada. GSH:Glutationa reduzida. H_2O_2 : Peróxido de Hidrogénio.

A GSH é uma biomolécula de baixo peso molecular, composta por glutamato, cisteína e glicina. É muito abundante sendo o principal tampão redox intracelular.^[59] Como defesa antioxidante desempenha várias funções, nomeadamente, atua como um quelante de radicais livres (HO^\bullet , H_2O_2 , entre outros), quer por reação direta com estes, quer indiretamente como cofator de enzimas antioxidantes.^[59] No processo de neutralização dos radicais livres, a GSH é oxidada com a formação do radical GS^\bullet . Este radical livre também é reativo mas rapidamente reage com um segundo radical GS^\bullet , formando a molécula glutatona oxidada (GSSG), que não é oxidante.^[59] A GSSG é reciclada pela ação da glutatona redutase, utilizando NADPH como cofator,^[69] de acordo com o ilustrado no esquema abaixo:



Fig. 7 – Ciclo da Glutatona. Legenda: GSH: glutatona reduzida. GPX-Px: glutatona peroxidase. GR: glutatona redutase. GSSG: glutatona oxidada.

A GSH é utilizada também para regenerar outras moléculas antioxidantes como a vitamina C e a vitamina E. A capacidade da GSH para regenerar as moléculas antioxidantes mais importantes está ligada ao estado redox do par Glutatona oxidada/Glutatona reduzida (GSSG/GSH).^[59]

7.3. Defesas antioxidantes exógenas

Além das defesas antioxidantes endógenas, existe uma grande variedade de moléculas naturais ou sintéticas com propriedades antioxidantes que constituem um sistema exógeno de defesa. Nessa perspetiva, os antioxidantes presentes na dieta alimentar assumem uma grande importância como possíveis agentes protetores que auxiliam o organismo na redução da lesão

causada pelas reações de oxidação.^[59] Os níveis de antioxidantes presentes na dieta variam consoante a fonte alimentar, condições da sua produção, assim como os meios de processamento e armazenamento dos mesmos.^[70] Como exemplos de antioxidantes exógenos temos os carotenoides, as vitaminas A, C, D e E, o selénio, as catequinas (abundantes no chá verde), o ómega 3 (abundante nos peixes gordos como salmão, cavala, atum), o licopeno que será alvo de estudo detalhado mais à frente, entre outros.^[59]

Os antioxidantes têm um papel muito importante na prevenção do cancro na medida em que combatem a lesão oxidativa de biomoléculas,^[63] nomeadamente do ADN, prevenindo mutações que estão na base da carcinogénese.^[61]

O selénio é um oligoelemento essencial presente no organismo humano, que se encontra na natureza sobretudo nas formas inorgânicas de selenito e selenato.^[68] Este elemento tem sido associado à prevenção do cancro da próstata, reconhecendo-se um papel importante na prevenção da lesão oxidativa do ADN, do *stress* oxidativo e da inflamação.^[68] Paralelamente, estudos em linhas celulares demonstram um efeito potencialmente terapêutico do selenito de sódio no cancro da próstata.^[71,72]

O composto epigalo- β -catequina-3-galato (catequina mais eficiente a reagir com as ROS) presente no chá verde tem sido associado à prevenção do cancro da próstata.^[73] Além disso, demonstra também ação antineoplásica através da inibição da proliferação celular e da indução da apoptose.^[74]

A vitamina C é o antioxidante hidrossolúvel de maior abundância, apresentando-se sobretudo na forma de ácido ascórbico. A vitamina C, além de reagir com diversos radicais, participa na reciclagem de GSH e vitamina E.^[63]

A vitamina E é um antioxidante lipossolúvel essencial^[73] que por se encontrar nas membranas, previne mais facilmente a peroxidação lipídica.^[59] O tocoferol é o derivado mais estudado, apresentando quatro formas. O α -tocoferol é a forma mais ativa e abundante no organismo humano.^[59,63] Este composto reage com diversos radicais livres (Hidroxilo,

alcoxilo, peroxilo lipídico, entre outros),^[59,63] formando um radical fenólico pouco reativo (Vit. E^{*}).^[59] De acordo com Van Poppel e Tombal (2010), níveis plasmáticos elevados de α -tocoferol, têm efeito preventivo no cancro da próstata, inibindo a proliferação celular e/ou o crescimento tumoral.^[73] Em 2011, um ensaio clínico de Ledesma e colaboradores evidenciou, que a ingestão de 50 mg/dia de α -tocoferol reduziu a incidência de cancro da próstata em 32%, bem como a mortalidade, ao fim de 8 anos, em 41% dos casos analisados.^[75]

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel presente nos alimentos, encontrando-se sob duas formas: colecalciferol (D₃), proveniente das fontes animais ou resultante da exposição a radiação UV solar, e ergocalciferol (D₂) proveniente de fontes vegetais.^[76] Estas moléculas para se tornarem biologicamente ativas sofrem um ciclo de reações que decorre em diferentes órgãos: primeiro, no fígado onde pela ação da enzima D-25-hidroxilase se forma 25-hidroxivitamina D [25-(OH)D] e, posteriormente, no rim onde, sob ação da enzima 25(OH)D-1 α -hidroxilase, se forma, a partir da [25-(OH)D], o composto biologicamente ativo, 1,25-dihidroxivitamina D [1,25-(OH)₂ D]. Alguns estudos em modelos animais evidenciaram que a forma ativa [1,25-(OH)₂ D] tem efeitos antiproliferativos e pró-diferenciadores em células prostáticas cancerígenas.^[3] Contudo, os mecanismos pelos quais esses efeitos são produzidos ainda não estão perfeitamente esclarecidos, estando ainda a ser desenvolvidos estudos no sentido de compreender melhor o mecanismo de ação deste composto.

Posto isto, o organismo humano está fisiologicamente sujeito à ação de ROS e RNS, produzidas, sobretudo, a nível mitocondrial no decurso das reações da cadeia transportadora de eletrões, mas também endogenamente por sistemas enzimáticos e células do sistema imune.

Embora um certo nível de ROS e RNS esteja envolvido na regulação de processos fisiológicos, o excesso na produção destes compostos leva à superestimulação de algumas vias intracelulares, nomeadamente, a desregulações no ciclo celular que podem culminar em processos cancerígenos. Como tal, o organismo está munido de defesas antioxidantes

endógenas (SOD, CAT, GSH, entre outras) capazes de contrariar a lesão oxidativa por eles gerada. Acessoriamente, existem defesas antioxidantes exógenas (selênio, vitaminas C, D e E, catequinas, licopeno, entre outros), não sintetizadas no organismo, que otimizam a manutenção do equilíbrio entre espécies reduzidas e oxidadas, uma vez que têm a capacidade de prevenir ou atrasar a oxidação dos substratos suscetíveis evitando assim um desequilíbrio oxidativo.

Nos processos cancerígenos existem, frequentemente, anomalias no sistema antioxidante endógeno, pelo que o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e preventivas baseadas nos antioxidantes exógenos, nomeadamente no licopeno, poderão ser a força motriz para reequilibrar o estado redox, e contrariar, desta forma, a iniciação e progressão tumoral.

8. Propriedades biomoleculares e distribuição natural do licopeno

8.1. Características biomoleculares do licopeno

O licopeno é um pigmento natural, composto apenas por átomos de carbono e de hidrogénio ($C_{40}H_{56}$), produzido maioritariamente por plantas fotossintéticas e alguns microrganismos,^[9] pertencente à família dos carotenoides (classe de pigmentos lipossolúveis). Este composto encontra-se amplamente distribuído por diversos frutos e vegetais como sendo o tomate.^[9]

Testes *in vitro* e *in vivo* sugerem que os carotenoides, são excelentes antioxidantes, tendo a capacidade de sequestrar e inativar radicais livres.^[1,9,77,78]

A estrutura molecular do licopeno é responsável pela sua coloração rubi assim como pela absorção de luz solar que intervém no processo de sequestro e inativação dos radicais livres.^[79] A ação sequestradora sobre os radicais é proporcional ao número de ligações duplas conjugadas, presentes nas moléculas dos carotenoides. O mecanismo pelo qual os

carotenoides protegem os sistemas biológicos das espécies radicalares depende da transferência de energia do oxigênio excitado para a molécula do carotenoide, em que a energia é dissipada por meio de rotações e vibrações do carotenoide no meio solvente.^[80] Os carotenoides reagem com os radicais livres, especialmente com os radicais peróxidos e com o oxigênio molecular, sendo esta a base da sua ação antioxidante. Alguns carotenoides, como o licopeno, exercem as suas funções antioxidantes em fases lipídicas,^[81] bloqueando os radicais que danificam as membranas lipoproteicas.

Este antioxidante apresenta duas formas, *cis* e *all-trans*. Contudo, o calor, a exposição à luz ou diversas reações químicas podem induzir a isomeração da forma *all-trans* em diversas formas *cis*,^[79] ver figura 8. A forma biologicamente mais prevalente, que apresenta a configuração termodinâmica mais estável, é a *all-trans*. No entanto, no plasma humano, o licopeno é uma mistura isomérica em que mais de 50% das moléculas se encontram na forma de isômero *cis*, apesar de nos alimentos predominar a forma *trans*.^[1] As concentrações plasmáticas fisiológicas no ser humano variam entre 0,60 a 1,9 nmol/mL, dos quais 27-42% na forma *all-trans* e 58-73% na *cis*.^[82]

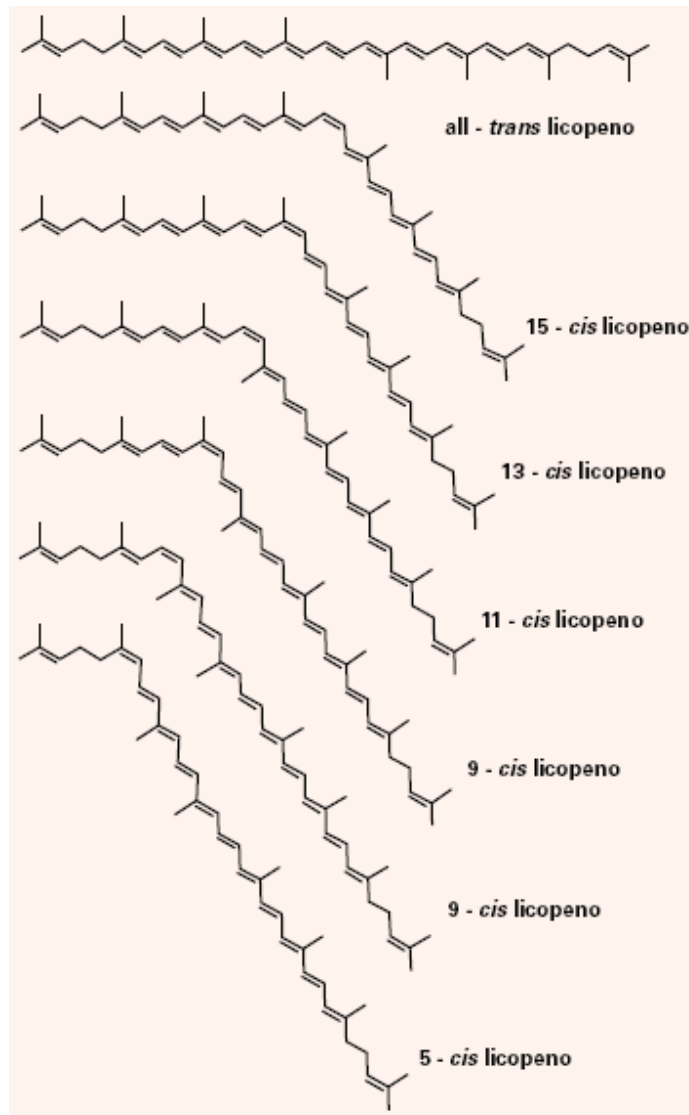


Fig. 8 – Estruturas de isômeros *cis* e *all-trans* da molécula de licopeno. Estão representadas as diversas formas que a molécula do licopeno pode adotar, sendo que somente as formas *all-trans* e 9-, 13-, 15-*cis* podem ser detetadas no plasma e tecidos humanos. Adaptado de http://www.insumos.com.br/aditivos_e_ingredientes/materias/169.pdf

8.2. Fontes alimentares, biodisponibilidade e metabolização do licopeno

O licopeno é o carotenoide mais abundante no tomate, estando presente em concentrações que variam entre 0,9 e 9,27 mg (por 100 g de produto, dependendo da espécie e do grau de maturação).^[78]

Segundo Giovannucci (1999) o tomate vermelho maduro contém maior quantidade de licopeno que de β -caroteno, sendo responsável pela coloração vermelha predominante neste fruto. As cores das espécies de tomate diferem entre amarelo e vermelho alaranjado, dependendo da razão licopeno/ β -caroteno, que também está associada com a presença da enzima β -ciclase, a qual participa da transformação do licopeno em β -caroteno.^[83]

Esta substância abunda também noutros alimentos como a melancia, a papaia, as uvas pretas e os alperces.^[1,78] A tabela 2 abaixo representada indica a concentração de licopeno e a sua distribuição por diversos alimentos.

Tabela 2 – Concentração de licopeno (mg /100 g) em diferentes alimentos.

Teor de Licopeno (mg/100g)	Alimento
51-59,8	Pasta de tomate (processado/cozinhado)
8,25-10,29	Tomate fresco
2,3-7,2	Melancia ao natural
2,3-5,3	Papaia ao natural
0,4-3,4	Uva preta
0,01-0,05	Alperce

Adaptado de Holzapfel *et al.*, 2013.

Uma vez que todos os produtos derivados do tomate contêm elevadas concentrações de licopeno (cerca de 85%), constituem a fonte mais importante deste carotenoide na dieta humana.^[1]

Pela análise dos dados acima, é notório que os produtos derivados do tomate processados e parcialmente desidratados, são mais ricos em licopeno do que o tomate natural. Por outro lado, a melancia é a fruta mais rica neste composto.

Tonucci e colaboradores (1995) analisaram a concentração de licopeno de diferentes produtos alimentares à base de tomate e verificaram que esta está dependente do processamento do tomate (ver tabela 3).^[84]

Tabela 3 – Concentração de licopeno (mg /100 g) em diferentes alimentos derivados do tomate.

Teor de Licopeno (mg/100g)	Alimento
51,12-59,78	Pasta de tomate
16,67	Puré de tomate
16,51-19,45	Molho de Tomate
15,13-19,41	<i>Ketchup</i>
8,25-10,29	Tomate fresco

Adaptado de Holzapfel *et al.*, 2013.

No organismo humano somente 10 a 30% do licopeno é absorvido a partir das fontes alimentares (licopeno na forma isomérica *trans*).^[1,85] Após a ingestão, o licopeno é rodeado por micelas lipídicas e de seguida incorporado na mucosa do duodeno. Posteriormente, as micelas são incorporadas em quilomicrons conduzidos até ao fígado pelo sistema linfático. As moléculas de licopeno são desta forma transportadas no plasma por lipoproteínas e distribuídas pelos diferentes órgãos-alvo. As concentrações máximas têm sido detetadas nos testículos, próstata, glândulas suprarrenais e fígado.^[1]

Alguns estudos têm também demonstrado que além dos derivados de tomate processado terem maiores concentrações de licopeno, a absorção do licopeno aí presente é também melhor do que a partir de tomate ao natural.^[1]

Stahl e Sies (1999) verificaram um aumento nos níveis séricos de licopeno em humanos após o consumo de sumo processado, mas não após a ingestão de sumo natural de tomate.^[80] Gartner e colaboradores (1997) compararam pasta de tomate e salada de tomate ao natural e verificaram um aumento duas vezes superior nas concentrações plasmáticas de

licopeno resultante do consumo da pasta de tomate.^[86] A razão para a concentração e absorção do licopeno ser maior em produtos processados reside no facto da ligação entre as moléculas de licopeno e outras macromoléculas ser relativamente forte. Desta forma o processamento dos alimentos, nomeadamente, a confeção dos mesmos a elevadas temperaturas e/ou fragmentação em pedaços mais pequenos permite a separação dos complexos formados entre as moléculas de licopeno e proteínas, aumentando a sua biodisponibilidade.^[79] Assim a disrupção de membranas e a diminuição da integridade celular conseguida pelo tratamento térmico e/ou mecânico dos alimentos processados, facilita a existência de moléculas livres de licopeno.^[85] O perfil lipofílico desta molécula leva a que a junção dum elemento lipídico a alimentos ricos em licopeno incremente a biodisponibilidade do mesmo.^[1]

A polpa do tomate, assim como, um modo de preparação que não inclua um elemento lipídico, poderão ser responsáveis pelos teores mais baixos de licopeno associados às fontes naturais, não processadas.^[87]

9. Propriedades antioxidantes e influência do licopeno no stress oxidativo e prevenção do cancro da próstata

Como referido, o *stress* oxidativo é resultante do aumento da produção ROS e RNS, como o anião superóxido ($O_2^{\cdot-}$), os radicais hidroxilo (HO^{\cdot}), peroxilo (ROO^{\cdot}), alcoxilo (RO^{\cdot}) e peroxinitrito ($ONOO^{\cdot}$), assim como espécies não radicalares como o oxigénio (O_2), o ozono (O_3) e o peróxido de hidrogénio (H_2O_2). A excessiva produção de ROS pode interagir com biomoléculas (glúcidos, proteínas, lípidos, ADN) provocando a sua oxidação que por sua vez facilita processos implicados na carcinogénese como a transformação celular, proliferação, resistência à apoptose, angiogénese e metastização.^[78]

O licopeno é considerado o mais poderoso antioxidante, dentro da família dos carotenos, intervindo em reações desencadeadas por radicais livres como o HO[•] e/ou ROO[•].
[1,9,78]

O mecanismo pelo qual o licopeno protege os sistemas biológicos das espécies reativas depende da transferência de energia do oxigénio excitado para a molécula de licopeno.^[80]

Segundo Di Mascio e colaboradores (1989), o licopeno é duas vezes mais eficiente que o β-caroteno e dez vezes mais eficiente que o α-tocoferol na eliminação da molécula de oxigénio no estado excitado (¹O₂).^[88]

Num estudo *in vitro* desenvolvido por Ben-Dor e colaboradores (2005) no qual se utilizaram células cancerígenas mamárias e células de hepatocarcinoma humanas, verificou-se que os efeitos antioxidantes mediados pelo licopeno são em parte decorrentes da indução de enzimas antioxidantes e de enzimas destoxicantes de fase II, nomeadamente a NQO1 (quinona oxirredutase) e a GCS (γ-glutamilcisteína sintetase).^[89] Neste estudo verificou-se que o licopeno é capaz de ativar a transcrição dos genes promotores das enzimas NQO1 e GCS, como resultado da indução da translocação nuclear do factor de transcrição Nrf2 e da consequente ativação da transcrição de elementos de resposta antioxidante (ERA).^[89] Diversos estudos baseados em métodos de imunohistoquímica demonstraram que a ativação da transcrição do sistema ERA é precedida pela translocação nuclear do fator de transcrição Nrf2.^[90] Neste mesmo estudo, verificou-se que o licopeno tem a capacidade de induzir a translocação nuclear do Nrf2.^[89] Outro achado foi um aumento dos níveis de GSH nas células cancerígenas submetidas à administração de licopeno.^[89] Linnewiel e colaboradores (2009), desenvolveram um estudo *in vitro* em células prostáticas e verificaram que, também no carcinoma da próstata, o licopeno, nomeadamente, os derivados oxidados, favorecem a indução da translocação nuclear do Nrf2 e consequente ativação da transcrição do sistema

ERA, conduzindo assim a um aumento das enzimas de destoxificação de fase II.^[91] Um outro estudo conduzido por Qui e colaboradores (2013), utilizou um modelo *in vitro*, em que células prostáticas epiteliais foram expostas a 2 µmol/L de licopeno durante 48 horas. Verificou-se que o licopeno aumentou a quantidade de enzimas de fase II como a glutationa-S-transferase –omega-1, a peroxirredoxina-1 e a sulfito-quinona oxirredutase.^[92]

Outro estudo evidenciou que o licopeno é capaz de induzir aumento dos níveis de GSH e de outras enzimas antioxidantes após ativação e acumulação nuclear de Nrf2.^[89,93] No entanto, o mecanismo pelo qual o licopeno induz a translocação nuclear do Nrf2 ainda não está esclarecido. Lian e Wang (2008) propuseram um modelo no qual o licopeno e seus derivados poderão conduzir à ubiquitinação e consequente destruição a nível dos proteossomas, da proteína Keap1 a qual forma um complexo inibitório com o Nrf2. Consequentemente, o Nrf2 permanece livre no citoplasma e pode migrar para o núcleo permitindo a transcrição de genes codificadores de enzimas antioxidantes.^[93]

De acordo com o estudo de Velmurugan e colaboradores (2002) num modelo animal, o licopeno contribui para diminuição da peroxidação lipídica, aumento dos níveis de vitamina C e E (agentes antioxidantes), diminuição da GSH e aumento da atividade de enzimas destoxificantes como GPH-Px, a GR e a GST.^[94]

Os resultados obtidos nos estudos referidos acima sugerem que o licopeno tem um papel efetivo na modelação da resposta celular ao *stress* oxidativo, através do aumento dos níveis de enzimas antioxidantes, por interação direta com algumas ROS, atenuando a peroxidação lipídica e modelando de forma indireta a transcrição de genes codificadores de elementos destoxificantes. Desta forma favorece o funcionamento dos mecanismos celulares capazes de contrabalançar o desequilíbrio redox.

9.1. Ação preventiva do licopeno no cancro da próstata

O carcinoma da próstata, como já foi referido anteriormente, continua a ser um dos tipos de cancro mais diagnosticados em todo o mundo. Os mecanismos moleculares que estão na base e progressão da doença ainda não estão completamente esclarecidos, mas há evidências que fatores de risco como a idade, etnia, dieta, secreção androgénica, metabolismo e ativação de oncogenes estão implicados na patogénese desta doença. ^[3,9]

Existem vastas opções terapêuticas nos estádios localizados, nomeadamente a cirurgia, a radioterapia e a hormonoterapia. Contudo, a abordagem clínica do carcinoma da próstata tem vindo a mudar nas últimas décadas. ^[95] A ablação androgénica é uma das opções terapêuticas mais usadas. Trata-se, porém, de um tratamento paliativo com ação limitada nos carcinomas hormono-independentes. ^[96]

A falha terapêutica do carcinoma da próstata avançado motivou a procura de novos agentes aplicáveis no tratamento e prevenção desta neoplasia. É neste contexto que, nas últimas décadas, tem emergido a quimioprevenção, envolvendo componentes naturalmente presentes nos alimentos e no organismo humano. Esta nova vertente terapêutica apresenta-se promissora, visando reduzir a incidência e morbidade do carcinoma da próstata, resultante da inibição de eventos pré-cancerígenos. ^[97]

A quimioprevenção tem por objetivo bloquear ou suprimir o desenvolvimento tumoral através da administração de constituintes específicos da dieta alimentar (vitaminas, minerais, fitoquímicos) ou sintéticos (agentes farmacológicos). ^[78] As substâncias quimiopreventivas podem ser organizadas em dois grandes grupos: agentes bloqueantes (paralisam a iniciação tumoral) ou agentes supressores (atrasam a promoção e progressão de células pré-neoplásicas ou malignas). ^[97]

Neste sentido, diversos estudos têm evidenciado propriedades quimiopreventivas do licopeno, particularmente, no carcinoma da próstata. Contudo ainda são escassos os ensaios clínicos em humanos capazes de comprovar os benefícios do licopeno na prevenção do cancro da próstata, existindo resultados ainda bastante controversos. Assim, é precoce incluir o licopeno como suplemento da dieta alimentar com vista a evitar o desenvolvimento desta neoplasia.

No entanto, diversos estudos epidemiológicos sustentam a hipótese de que o licopeno tem propriedades que conferem proteção no desenvolvimento do cancro.^[78] Uma meta-análise baseada em 72 estudos, evidenciou que 57 destes exibem uma associação inversa entre o consumo de licopeno e o risco de desenvolver diversos tipos de cancro, entre os quais o carcinoma da próstata. Nenhum desses estudos detetou efeitos adversos associados ao aumento da ingestão de tomate ou incremento dos níveis séricos de licopeno.^[78]

Kim e colaboradores (2002) administraram diferentes concentrações de licopeno em linhas celulares humanas de carcinoma da próstata e verificaram que o licopeno é capaz de diminuir consideravelmente a progressão do ciclo celular.

Segundo Chen e colaboradores (2001), os tecidos prostáticos invadidos por carcinoma da próstata apresentam elevados níveis de lesão oxidativa. Este grupo de investigadores reportou que o risco de lesão é mais reduzido em doentes que regularmente têm uma dieta rica em licopeno. Após terem realizado um estudo em pacientes diagnosticados com carcinoma da próstata a que foi administrada pasta de molho de tomate (30mg licopeno/dia) durante 3 semanas, registou-se por um lado, um aumento da morte celular por apoptose das células neoplásicas, comparativamente ao observado nos doentes tratados com o placebo, e por outro lado, uma depleção nos valores de PSA. Assim os resultados sugerem que o consumo de tomate pode interferir na progressão do cancro da próstata.^[99]

Noutro estudo envolvendo doentes com cancro da próstata, Erdman e colaboradores (2009) também observaram, diminuição do PSA em resultado da ingestão de licopeno ou derivados do tomate, reforçando a hipótese de que este composto e/ou derivados do tomate poderão ser relevantes no tratamento desta neoplasia.^[100]

Outros estudos clínicos reforçam o papel do licopeno na prevenção e tratamento do cancro da próstata.^[9,101,102]

Atendendo a esta realidade, é necessário desenvolver mais investigações para especificar quais as propriedades efetivas do licopeno assim como a sua ação na prevenção e tratamento da doença.^[9,102] As suas excelentes propriedades antioxidantes associadas à sua capacidade de inibir a proliferação celular estão na base do seu efeito preventivo no desenvolvimento do cancro da próstata.

10. Potencialidades do licopeno como estratégia terapêutica no cancro da próstata

Sendo o cancro da próstata geralmente dependente dos androgénios, na fase inicial do seu desenvolvimento, a estratégia da ablação androgénica continua ainda a ser usada como terapêutica desta patologia.

No entanto, as células neoplásicas poderão adaptar-se a reduzidas concentrações de androgénios, resultando na progressão do tumor hormono-dependente para um estágio hormono-independente ou hormono-refratário.^[103]

Alguns estudos sugerem que alterações genéticas e funcionais do AR podem influenciar o crescimento celular descontrolado e a resistência à apoptose em doentes com cancro da próstata, contribuindo para a resistência à terapêutica.^[104,105]

A radioterapia está também indicada no tratamento do cancro da próstata e assenta no princípio da indução de níveis elevados de ROS sobre as células neoplásicas, com a finalidade de induzir lesão oxidativa e conseqüente morte.^[106] No entanto, as células de metástase de cancro da próstata apresentam frequentemente resistência a esta terapêutica, tendo sido demonstrado *in vitro* por Makarovskiy e colaboradores (2002).^[107] A dificuldade de controlo da doença metastizada observa-se também no tratamento com quimioterapia em que o docetaxel é o fármaco de eleição. Este composto pertence à família dos taxanos e atua através da sua ligação à subunidade IV da tubulina, induzindo deste modo a estabilização de microtúbulos, o que resulta no atraso do ciclo celular na fase G2/M, inibição da mitose e indução da apoptose.^[71,108]

Atendendo às propriedades já referidas do licopeno, têm-se desenvolvido diversos estudos, com o objetivo de avaliar as potencialidades terapêuticas do composto nesta patologia. Tang e Colaboradores (2011) realizaram um estudo em linhas celulares e num modelo animal, tendo observado uma ação potencialmente adjuvante do licopeno na terapêutica do carcinoma da próstata.^[109] Neste estudo verificou-se que o licopeno incrementa o efeito do docetaxel na inibição do crescimento celular do carcinoma da próstata hormono-independente.^[109] Sugere-se ainda que o licopeno atua no bloqueio da normal progressão do ciclo celular via inativação do recetor do IGF-1.^[109] O IGF-1 é um fator de crescimento mitogénico que ao ligar-se ao respetivo recetor (IGF-1R) ativa vias de sinalização intracelulares que, por sua vez, estimulam a progressão do ciclo celular^[78] e protegem as células da apoptose.^[109] Por outro lado, o estudo sugere que o licopeno induz o aumento da expressão da proteína IGF-BP3 que sequestra o IGF-1, impedindo que este se ligue ao seu recetor (IGF-1R).^[109] Concomitantemente, estudos em linhas celulares de cancro da próstata metastizado (DU145) sugerem que o licopeno poderá atuar na inibição da atividade da AKT cinase, enzima que condiciona a ubiquitinação e degradação do p53, e na diminuição da

expressão da proteína antiapoptótica survivina, condicionando posteriormente a apoptose,^[78]
^[109] conforme ilustrado na figura 9.

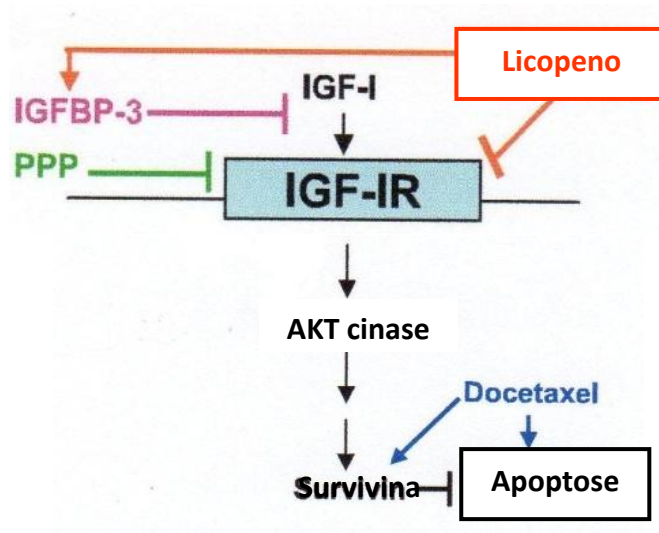


Fig.9 – Representação gráfica do mecanismo de inibição do licopeno sobre o IGF-IR. Adaptado de Tang e colaboradores 2011. Legenda: PPP, picropodofilina (potente e seletivo inibidor do IGF-IR); IGF-I, fator de crescimento do tipo insulina 1; IGF-IR, recetor do IGF-I;IGFBP-3, proteína sequestradora de IGF-I.

É de salientar que, no estudo desenvolvido por Tang e colaboradores (2011), se verificou que a ação do licopeno na inibição do crescimento celular é significativa apenas em linhas celulares de carcinoma da próstata que apresentam elevados níveis de IGF-IR. Pelo exposto, espera-se que os pacientes com elevados níveis e atividade do IGF-IR, nomeadamente em casos de carcinoma hormono-independente, possam beneficiar duma terapia resultante da combinação de licopeno e docetaxel.^[109]

Bommareddy e colaboradores (2013) desenvolveram um estudo em linhas celulares humanas de carcinoma da próstata, tratadas com licopeno (1-5 µM) durante 48 a 96 horas. Após 48 horas de tratamento, observou-se bloqueio da progressão do ciclo celular em diferentes fases e indução de morte celular por apoptose.^[9] Desta forma, os resultados obtidos sugerem que o licopeno condiciona tanto a apoptose como a progressão do ciclo celular nas células prostáticas cancerígenas, sugerindo a sua aplicação como agente terapêutico.

Outro estudo desenvolvido por Soares e colaboradores (2013) teve por objetivo avaliar a influência do licopeno na viabilidade celular, no ciclo celular e na apoptose de células prostáticas. Para fazer esta análise, utilizaram-se linhas celulares humanas isoladas de metástases ósseas (PC3) e metástases cerebrais (DU145) de cancro da próstata, bem como uma linha celular humana de cancro da próstata localizado (PCA) e uma linha de células humanas proveniente da lesão de hipertrofia benigna da próstata (HBP).^[2]

Os resultados evidenciaram uma inibição da proliferação celular dependente da concentração, do tempo de exposição e do tipo de linha celular nas células cancerígenas. O efeito foi mais acentuado nas células metastáticas, particularmente nas células DU145. Paralelamente, observou-se nestas células um bloqueio mais acentuado do ciclo celular, nomeadamente, na fase G2/M.^[2] Após 96 horas de tratamento, foi observado um acentuado efeito inibitório (40 %) na viabilidade celular da linha PCA. No entanto, nas células de HBP não foram observadas quaisquer alterações na viabilidade celular, independentemente das concentrações e intervalos de tempo de tratamento, acentuando o potencial interesse terapêutico da utilização do licopeno.^[2]

Como já foi referido, a desregulação do ciclo celular é um aspeto fundamental na carcinogénese. Alguns estudos desenvolvidos na última década evidenciaram que o licopeno induz o bloqueio celular em fase G1/S, devido à diminuição da expressão das ciclinas E e D1 e/ou ao incremento da expressão da ciclina A e da p27.^[110,111]

O bloqueio do ciclo celular em fase G0/G1 pode ser revertido e as células retomam a capacidade proliferativa. Contudo, se o bloqueio ocorre na fase G2/S geralmente a evolução será para a apoptose. Uma vez que licopeno é capaz de induzir o bloqueio do ciclo celular em fase G2/M poderá induzir a apoptose nas células cancerígenas, limitando a progressão tumoral e reforçando assim o seu potencial interesse na terapêutica desta patologia.

Elgass e colaboradores (2014) foram pioneiros no desenvolvimento dum estudo que

pretendeu avaliar o efeito do licopeno, em concentrações passíveis de serem atingidas fisiologicamente, na adesão e migração (duas etapas determinantes no processo da carcinogénese) de células prostáticas cancerígenas. Para o efeito utilizaram as linhas celulares metastáticas, PC3 e DU145. Os resultados mostraram que a concentração fisiológica de 1,15 µmol/L de licopeno inibiu a capacidade de adesão e migração das células cancerígenas.^[112]

Nomeadamente, nas PC3, verificou-se uma diminuição da motilidade celular de cerca de 40%, enquanto que nas DU145 se verificou uma diminuição de 58%, na referida concentração. Por outro lado, o efeito do licopeno na inibição da adesão celular foi maior nas PC3.^[112]

Assim os resultados obtidos, em concentrações passíveis de serem atingidas fisiologicamente, reforçam mais uma vez a possibilidade de utilização deste composto como agente terapêutico do cancro da próstata.

Apesar dos estudos apresentados parecerem promissores para uma nova estratégia terapêutica do cancro da próstata, importa ter em atenção que todos estes resultados foram obtidos em modelos *in vitro*, em ambiente altamente controlado. Como tal, torna-se fundamental investir em estudos *in vivo*, bem como em ensaios clínicos que possibilitem compreender e confirmar se estas propriedades do licopeno também são efetivas quando transpostas para modelos mais complexos nomeadamente, no ser humano.

Neste sentido, reportaram-se três ensaios clínicos^[113-115] em que foram administradas formulações de licopeno (15 mg id, durante 3 semanas; 2 mg 2id, durante 24 meses; 15 mg 2id durante 6 meses, respetivamente) a doentes com carcinoma da próstata. Os resultados evidenciaram diminuição do PSA sérico e aumento da taxa de sobrevivência nos doentes tratados sugerindo a importância na utilização do licopeno como agente terapêutico.

Contudo, os ensaios clínicos desenvolvidos até à data continuam a ser escassos e a utilizar amostras pouco numerosas pelo que é necessário prosseguir os estudos de forma a

consolidar resultados que permitam garantir a utilização do licopeno no tratamento do cancro da próstata.

Paralelamente os resultados obtidos nos estudos *in vitro* ainda não são consensuais, pelo que a sua aplicabilidade permanece limitada. Ainda assim, e como descrito nos últimos anos, alguns estudos têm revelado dados bastante promissores e animadores perspetivando-se que o licopeno possa ter efetivamente uma potencial aplicação no tratamento desta patologia.

11. Conclusão

O organismo humano está fisiologicamente sujeito à ação de ROS e RNS, cujas concentrações, se adequadas, são determinantes para o bom funcionamento celular. Contudo, o excesso na produção destes compostos conduz à lesão oxidativa de diversos componentes celulares como os lípidos constituintes das membranas celulares, proteínas e ADN, podendo culminar em processos cancerígenos. Para fazer face a esta realidade, o organismo possui um sistema de defesa antioxidante endógena formado pela SOD, CAT, GSH, entre outras, capaz de contrariar a lesão oxidativa por eles gerada. Acessoriamente, existem defesas antioxidantes exógenas (licopeno, selénio, vitaminas C, D e E, catequinas, entre outros) que otimizam a manutenção do equilíbrio entre espécies reduzidas e oxidadas, uma vez que têm a capacidade de sequestrar radicais livres e promover a eliminação de ROS, prevenindo, deste modo, a lesão oxidativa ou o resultado desta.

Segundo diversos estudos referidos ao longo deste artigo, alguns dos fatores de risco do cancro da próstata, como o envelhecimento e a inflamação, estão associados a um aumento do *stress* oxidativo que resulta de um desequilíbrio entre as espécies reativas de oxigénio (ROS) e as defesas antioxidantes. Posto isto, o licopeno por ser um composto natural, abundante no tomate, com grande capacidade antioxidante e capaz de atingir concentrações bastante elevadas no tecido prostático tem despoletado grande interesse na comunidade científica como potencial agente preventivo e/ou terapêutico no carcinoma da próstata. Como tal, ao longo dos últimos anos, têm-se realizado diversos estudos, *in vitro* e em modelos animais, para tentar averiguar as potencialidades deste composto.

Como o *stress* oxidativo tem um papel efetivo na patogénese do cancro da próstata, em grande parte mediado pelo seu potencial mutagénico, e atendendo às propriedades antioxidantes do licopeno, bem como a sua biodisponibilidade e elevada concentração na glândula prostática, é expectável que este composto possua potencial preventivo deste

carcinoma, o que é reforçado por diversos estudos epidemiológicos ^[78,98-100], clínicos ^[9,101,102] e *in vitro*.^[91,92,94]

No que concerne à aplicação do licopeno como agente terapêutico no carcinoma da próstata, os resultados disponíveis dos diversos ensaios de investigação clínica e básica ainda não são conclusivos. Contudo diversos estudos *in vitro* ^[2,9,109,112] demonstraram que o licopeno é capaz de ter um ação terapêutica, em resultado da sua capacidade para inibir o IGF-1R e induzir o aumento da expressão da proteína IGF-BP3 que sequestra o IGF-1, impedindo que este se ligue ao seu recetor (IGF-1R), bem como por inibir a proliferação celular, bloquear o ciclo celular (nomeadamente em fase G2/M), promover a apoptose e inibir a adesão e a migração celular de células metastáticas.^[113-115]

Apesar dos estudos apresentados serem sugestivos do potencial terapêutico e preventivo do licopeno no tratamento do cancro da próstata, importa ter em atenção que os mesmos foram realizados, na sua grande maioria, em modelos *in vitro*. Como tal, torna-se fundamental investir em estudos *in vivo*, bem como em ensaios clínicos que utilizem amostras significativas por forma a compreender e confirmar se estas propriedades do licopeno também são efetivas quando transpostas para modelos mais complexos nomeadamente, no ser humano. Para se poder afirmar que o licopeno tem uma aplicação efetiva no tratamento e prevenção do carcinoma da próstata é necessário realizar mais estudos, uma vez que até à data, ainda não há consenso sobre esta hipótese na comunidade científica. Assim, parece ser precoce incluir o licopeno como suplemento da dieta alimentar com vista a evitar e/ou tratar o desenvolvimento do cancro.

12. Agradecimentos

Manifesto a minha gratidão e o meu maior reconhecimento:

À Doutora Mariana de Oliveira Freitas, minha orientadora, pelo incansável apoio, paciência e confiança com que acolheu e proporcionou este estudo, pelos ensinamentos, orientação científica, revisão crítica, apoio permanente, sem os quais teria sido impossível concretizar este trabalho.

À Professora Doutora Anabela Mota-Pinto, minha co-orientadora, pela confiança com que acolheu e proporcionou este projeto, pela orientação científica e apoio, determinantes para a realização deste projeto.

À minha tia Luísa pela disponibilidade, apoio e ajuda na revisão ortográfica e linguística deste trabalho.

Aos que estão comigo em todos os momentos, presencialmente ou no coração, e que me proporcionaram a ternura e o tempo que precisei para esta obra.

À minha família e amigos que sempre acreditaram em mim.

E por último, de forma especial, à minha mãe, meu verdadeiro ídolo, que de forma incondicional sempre me apoiou, confortou, ajudou e acreditou que conseguiria realizar este trabalho.

13. Bibliografia

1. Holzapfel NP, Holzapfel BM, Champ S, Feldthusen J, Clements J, Hutmacher DW. The Potential Role of Lycopene for the Prevention and Therapy of Prostate Cancer: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidence. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14:14620–46.
2. Soares NCP, Teodoro AJ, Oliveira FL, Santos CAN, Takiya CM, Junior OS, et al. Influence of Lycopene on Cell Viability, Cell Cycle and Apoptosis of Human Prostate Cancer and Benign Hyperplastic Cells. *Nutrition and Cancer.* 2013;65:7,1076–1085.
3. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho S, Landolph J, et al. Human Prostate Cancer Risk Factors. *Cancer.* 2004;101(10 Suppl):2371–490.
4. Mohanty NK, Saxena S, Singh UP, Goyal MK, Arora RP. Lycopene as a chemopreventive agent in the treatment of high-grade prostate intraepithelial neoplasia. *Urol Onc: Seminars and Original Investigations.* 2005;23:383–385.
5. Zeigler-Johnson CM, Rennert H, Mittal RD, Jalloh M, Sachdeva R, Malkowicz SB, et al. Evaluation of prostate cancer characteristics in four populations worldwide. *Can J Urol.* 2008;15(3):4056–4064.
6. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:9-29.
7. Bracarda S, de Cobelli O, Greco C, Prayer-Galetti T, Valdagni R, Gatta G, et al. Cancer of the prostate. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;56: 379–396.
8. Kimura T. East meets West: ethnic differences in prostate cancer epidemiology between East Asians and Caucasians. *Chin J Cancer.* 2012;Vol.31,Issue 9.
9. Bommareddy A, Eggleston W, Prelewicz S, Antal A, Witczak Z, Mccune DF, et al. Chemoprevention of Prostate Cancer by Major Dietary Phytochemicals. *Anticancer Res.* 2013;33:4163–4174.
10. Jemal A, Bray F, Center M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69–90.

11. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2012. *Ann Oncol.* 2012;23:1044–1052.
12. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer.* 2000;85:60–67.
13. Gann PH. Risk Factors for Prostate Cancer. *Rev Urol.* 2002;4(suppl 5):S3–S10.
14. Dias JS. *Urologia Fundamental na prática clínica.* Lidel- Edições técnicas, lda. 2010.
15. Sies H. Oxidative Stress: Introductory remarks. In: *Oxidative Stress* (Sies H, eds), Academic Press, London. 1985 pp.1–8.
16. Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, Stemmermann GN, Welsh RA, Correa P. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer.* 1982;29:611–616.
17. Seo AY, Joseph AM, Dutta D, Hwang JC, Aris JP, Leeuwenburgh C. New insights into the role of mitochondria in aging: mitochondrial dynamics and more. *Journal of Cell Science.* 2010;123(Pt 15):2533–42.
18. Dröge W, Schipper H. Oxidative stress and aberrant signaling in aging and cognitive decline. *Aging Cell.* 2007;6(3):361–370.
19. Warner HR. Superoxide dismutase, aging, and degenerative disease. *Free Radic Biol Med.* 1994;17:249–258.
20. Timofeeva OA, Zhang X, Ransom WH, Varghese RS, Kallakury B, Wang K, et al. Enhanced expression of SOS1 is detected in prostate cancer epithelial cells from African American men. *Int J Oncol.* 2009;35(4):751–760.
21. Simard J, Dumont M, Labuda D, Sinnett D, Meloche C, El-Alfy, et al. Prostate cancer susceptibility genes: lessons learned and challenges posed. *Endocrine-Related Cancer.* 2003;10:225–259.

22. Platz EA, Rimm EB, Willett WC, Kantoff PW, Giovannucci E. Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:2009–2017.
23. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J of Nat Cancer Inst.* 2007;99(23):1811–1814.
24. Levy-Lahad E, Friedman E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *British J of Can.* 2007;96(1):11–15.
25. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Ascherio A, Chute CC, et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:1571–1579.
26. Kolonel LN. Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 2001;23:72–81.
27. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Second Expert Report, Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. 2007.
28. Giovannucci E, Rimm EB, Wolk A, et al. Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Res.* 1998;58:442–447.
29. Shahar S, Shafurah S, Shaari NS, Rajikan R, Rajab NF, Golkhalkhali B, et al. Roles of Diet, Lifetime Physical Activity and Oxidative DNA Damage in the Occurrence of Prostate Cancer among Men in Klang Valley, Malaysia. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2011;12:605–611.
30. Phung O, Baker W, Matthews L, Lanosa M, Thorne A, Coleman C. Effect of green tea catechins with or without caffeine on anthropometric measures: a systematic review and meta-analysis. *The American J of Clin Nut.* 2010;91:73–81.

31. Eghwudjakpor PO, Allison AB. Oxidative stress following traumatic brain injury: enhancement of endogenous antioxidant defense systems and the promise of improved outcome. *Nigerian J of Med: Journal of the National Association of Resident Doctors of Nigeria*. 2010;19(1):14–21.
32. Schewe T, Steffen Y, Sies H. How do dietary flavanols improve vascular function? A position paper. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2008;476(2):102–106.
33. Wei MY, Giovannucci EL. Lycopene, Tomato Products, and Prostate Cancer Incidence: A Review and Reassessment in the PSA Screening Era. *J Oncol*. 2012;271063.
34. Zhang Q, Sun L, Qi J, Yang Z, Huang T. Influence of Adipocytokines and Periprostatic Adiposity Measurement Parameters on Prostate Cancer Aggressiveness. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(4):1879–1883.
35. Tobias P, Ute N, Heiner B. Obesity and cancer. *Proc Nutr Soc*. 2008;67:128–45.
36. Loeb S, YU X, Nadler RB, et al. Does body mass index affect preoperative prostate specific antigen velocity or pathological outcomes after radical prostatectomy? *J Urol*. 2007;177:102–6.
37. Van Roermund JG, Hinnen KA, Battermann JJ, et al. Body mass index is not a prognostic marker for prostate specific antigen failure and survival in Dutch men treated with brachytherapy. *BJU Int*. 2009;105:42–8.
38. Van Romermund JG, Bol GH, Witjes JA, et al. Periprostatic fat measured on computed tomography as a marker for prostate cancer aggressiveness. *World J Urol*. 2010;28:699–704.
39. Hsing AW, Sakoda LC, Chua S Jr. Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:843–57.

40. Hoda MR, Theil G, Mohammed N, Fischer K, Fornara P. The Adipocyte-Derived Hormone Leptin Has Proliferative Actions on Androgen-Resistant Prostate Cancer Cells Linking Obesity to Advanced Stages of Prostate Cancer. *Journal of Oncology*. 2012; Vol 2012, Article ID 280386, 8 pages.
41. Tanno T, Matsui W. Development and maintenance of cancer stem cells under chronic inflammation. *J Nihon Med Sch*. 2011;78:138–145.
42. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *International Immunology*. 2010; 22(5):347–352.
43. Guo YZ, Pan L, Du CJ, Ren DQ, Xie XM. Association between C-reactive protein and risk of cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(1):243–8.
44. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Gronberg H, Drake CG, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(4):256–269.
45. Mota-Pinto A. *Fisiopatologia, fundamentos e aplicações*. Lidel- Edições técnicas, lda. 2007.
46. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(4): 366–381.
47. Daniels NA, Ewing SK, Zmuda JM, Wilt TJ, Bauer DC. Correlates and prevalence of prostatitis in a large community-based cohort of older men. *Urology*. 2005;66(5):964–970.
48. Sfanos KS, De Marzo AM. Prostate cancer and inflammation: the evidence. *Histopathology*. 2012;60(1):199–215.
49. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology*. 2002;60:78–83.

50. Sarma AV, McLaughlin JC, Wallner LP, Dunn RL, Cooney KA, Schottenfeld D, et al. Sexual behavior, sexually transmitted diseases and prostatitis: the risk of prostate cancer in black men. *J Urol*. 2006;176(3):1108–13.
51. Boehm BJ, Colopy SA, Jerde TJ, Loftus CJ, Bushman W. Acute bacterial inflammation of the mouse prostate. *Prostate*. 2012;72(3):307–17.
52. Elkahwaji JE, Hauke RJ, Brawner CM. Chronic bacterial inflammation induces prostatic intraepithelial neoplasia in mouse prostate. *Br J Cancer*. 2009;101:1740–48.
53. Nakamura T, Scorilas A, Stephan C, Yousef GM, Kristiansen G, Jung K, et al. Quantitative analysis of macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1) gene expression in human prostatic tissues. *Br J Cancer*. 2003;88:1101–04.
54. Brown DA, Lindmark F, Stattin P, Bälter K, Adami HO, Zheng SL, et al. Macrophage inhibitory cytokine 1: a new prognostic marker in prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15:6658–64.
55. Karan D, Holzbeierlein J, Thrasher JB. Macrophage inhibitory cytokine-1: possible bridge molecule of inflammation and prostate cancer. *Cancer Res*. 2009;69:2–5.
56. Hobisch A, Rogatsch H, Hittmair A, Fuchs D, Bartsch G, Klocker H, et al. Immunohistochemical localization of interleukin-6 and its receptor in benign, premalignant and malignant prostate tissue. *J Pathol*. 2000;191:239–244.
57. Smith PC, Hobisch A, Lin D-L, Culig Z, Keller ET. Interleukin-6 and prostate cancer progression. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2001;12:33–40.
58. Culig Z, Pühr M. Interleukin-6: a multifunctional targetable cytokine in human prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;360(1-2):52–8.
59. Ferreira ICFR, Abreu RMV. Stress Oxidativo, Antioxidantes e Fitoquímicos. *Bioanálise / Ano IV*. 2007; n.º 2.

60. Zadak Z, Hyspler R, Ticha A, Hronek M, Fikrova P, Rathouska J. Antioxidants and vitamins in clinical conditions. *Physiol Res.* 2009;58 (Suppl 1): S13–17.
61. Olovnikov IA, Kravchenko JE, Chumakov PM. Homeostatic functions of the p53 tumor suppressor: regulation of energy metabolism and antioxidant defense. *Semin Cancer Biol.* 2009;19:32–41.
62. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39:44–84.
63. Garcia-Bailo B, El-Sohemy A, Haddad PS, Arora P, Benzaied F, Karmali M, et al. Vitamins D, C, and E in the prevention of type 2 diabetes mellitus: modulation of inflammation and oxidative stress. *Biologics.* 2011;5:7–19.
64. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 5th ed., Clarendon Press: Oxford, 1999.
65. Gutteridge JM, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;899:136–47.
66. Morgan M, Liu Z. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling. *Cell Research.* 2011;21(1):103–115.
67. Donkena KV, Young CY, Tindall DJ. Oxidative stress and DNA methylation in prostate cancer. *Obstet Gynecol Int* 2010: 302051.
68. Almondes KG, Leal GV, Cozzolino SM, Philippi ST, Rondo PH. The role of selenoproteins in cancer. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56:484–488.
69. Fujii J, Ito JI, Zhang X, Kurahashi T. Unveiling the roles of the glutathione redox system in vivo by analyzing genetically modified mice. *J Clin Biochem Nutr.* 2011;49:70–78.

70. Sies H, Stahl W, Sevanian A. Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. *J of Nutr.* 2005;135(5):969–72.
71. Xiang N, Zhao R, Zhong W. Sodium selenite induces apoptosis by generation of superoxide via the mitochondrial-dependent pathway in human prostate cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;63:351–362.
72. Freitas M, Alves V, Sarmiento-Ribeiro AB, Mota-Pinto A. Combined effect of sodium selenite and docetaxel on PC3 metastatic prostate cancer cell line. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;408:713–719.
73. Van Poppel H, Tombal B. Chemoprevention of prostate cancer with nutrients and supplements. *Cancer Manag Res.* 2011;3:91–100.
74. Sarkar FH, Li Y, Wang Z, Kong D. Cellular signaling perturbation by natural products. *Cell Signal.* 2009;21:1541–1547.
75. Ledesma MC, Jung-Hynes B, Schmit TL, Kumar R, Mukhtar H, Ahmad N. Selenium and vitamin E for prostate cancer: post-SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) status. *Mol Med.* 2011;17:134–143.
76. Davis CD, Milner JA. Vitamin D and colon cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;5:67–81.
77. Erdman JW. Variable bioavailability of carotenoids from vegetables. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(2):179–80.
78. Solís CT, Chaverrí JP, Ramos MT, Farfán DJ, Salgado AC, García NS, et al. Rico LO. Multiple Molecular and Cellular Mechanisms of Action of Lycopene in Cancer Inhibition. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:705121.
79. Shi J, Le Maguer M. Lycopene in tomatoes: Chemical and physical properties affected by food processing. *Crit. Rev. Biotechnol.* 2000;20:293–334.

80. Stahl W, Sies H. Carotenoids: occurrence, biochemical activities, and bioavailability. San Diego: Academic Press; 1999. p.183–98.
81. Van Breemen RB, Pajkovic N. Multitargeted therapy of cancer by lycopene. *Cancer Lett.* 2008;269:339–351.
82. Russo M, Spagnuolo C, Tedesco I, Russo GL. Phytochemicals in cancer prevention and therapy: truth or dare? *Toxins (Basel)*. 2010;2:517–551.
83. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(4):317–31.
84. Tonucci LH, Holden JM, Beecher GR, Khachik, F, Davis CS, Mulokozi G. Carotenoid content of thermally processed tomato-based food-products. *J. Agric. Food Chem.* 1995;43: 579–586.
85. Willcox JK, Catignani GL, Lazarus S. Tomatoes and cardiovascular health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2003;43(1):1–18.
86. Gartner C, Stahl W, Sies H. Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997;66:116–122.
87. Tang G, Ferreira AL, Grusak MA, Qin J, Dolnikowski GG, Russell RM, et al. Bioavailability of synthetic and biosynthetic deuterated lycopene in humans. *J. Nutr. Biochem.* 2005;16:229–235.
88. Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch. Biochem. Biophys.* 1989;274:532–538.
89. Ben-Dor A, Steiner M, Gheber L, Danilenko M, Dubi N, Linnewiel K, et al. Carotenoids activate the antioxidant response element transcription system. *Mol Cancer Ther.* 2005;4(1):177–86.

90. Huang HC, Nguyen T, Pickett CB. Regulation of the antioxidant response element by protein kinase C-mediated phosphorylation of NF-E2-related factor 2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97:12475–80.
91. Linnewiel K, Ernst H, Caris-Veyrat C, Ben-Dor A, Kampf A, Salman H, et al. Structure activity relationship of carotenoid derivatives in activation of the electrophile/antioxidant response element transcription system. *Free Radic. Biol. Med.* 2009;47:659–667.
92. Qiu X, Yuan Y, Vaishnav A, Tessel M.A, Nonn L, Van Breemen R.B. Effects of lycopene on protein expression in human primary prostatic epithelial cells. *Cancer Prev. Res (Phila)*. 2013;6(5):419–27.
93. Lian F, Wang XD. Enzymatic metabolites of lycopene induce Nrf2-mediated expression of phase II detoxifying/ antioxidant enzymes in human bronchial epithelial cells. *International Journal of Cancer*. 2008;123(6):1262–1268.
94. Velmurugan B, Bhuvaneshwari V, Nagini S. Antiperoxidative effects of lycopene during N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine- induced gastric carcinogenesis. *Fitoterapia*. 2002; 73(7-8):604–611.
95. Walsh PC, De Weese TL, Eisenberger MA. Clinical practice: Localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:2696–2705.
96. Laufer M, Denmeade SR, Sinibaldi VJ, Carducci MA, Eisenberger MA. Complete androgen blockade for prostate cancer: What went wrong? *J Urol*. 2000;164:3–9.
97. Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:768–780.
98. Kim L, Rao AV, Rao LG. Effects of Lycopene on prostate LNCaP cancer cells in culture. *J Medicinal Food*. 2002;5:181–187.

99. Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C, Sharifi R, Ghosh L, van Breemen R, et al. Oxidative DNA damage in prostate cancer patients consuming tomato sauce based entrees as a whole-food intervention. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(24):1872–1879.
100. Erdman JW, Ford NA, Lindshield BL. Are the health attributes of lycopene related to its antioxidant function? *Biochem Biophys.* 2009;83(2):229–35.
101. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:391–398.
102. Vance TM, Su J, Fontham ET, Koo SI, Chun OK. Dietary antioxidants and prostate cancer: a review. *Nutr Cancer.* 2013;65(6):793–801.
103. Isaacs JT, Isaacs WB. Androgen receptor outwits prostate cancer drugs. *Nat Med.* 2004;10:26–27.
104. Debes JD, Tindall DJ. Mechanisms of androgen-refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1488–1490.
105. Paule B. Reappraisal of the concept of hormone therapy in metastatic prostate cancer and implications for treatment. *Eur Urol.* 2005;47:729–735.
106. Haimovitz-Friedman A. Radiation-induced signal transduction and stress response. *Radiat Res.* 1998;150:102–108.
107. Makarovskiy AN, Siryaporn E, Hixson DC, Akerley W. Survival of docetaxel-resistant prostate cancer cells in vitro depends on phenotype alterations and continuity of drug exposure. *Cell Mol Life Sci.* 2002;59:1198–1211.
108. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahsan H, Mukhtar H, Ahmad N. Combination of vitamin E and selenium causes an induction of apoptosis of human prostate cancer cells by enhancing Bax/Bcl-2 ratio. *Prostate.* 2008;68:1624–1634.

109. Tang Y, Parmakhtiar B, Simoneau AR, Xie J, Fruehauf J, Lilly M, et al. Lycopene enhances docetaxel's effect in castration-resistant prostate cancer associated with insulin-like growth factor I receptor levels. *Neoplasia*. 2011;13(2):108–19.
110. Palozza P, Serini S, Maggiano N, Angelini M, Boninsegna A, et al. Induction of cell cycle arrest and apoptosis in human colon adenocarcinoma cell lines by beta-carotene through down-regulation of cyclin A and bcl-2 family proteins. *Carcinogenesis*. 2002;23:11–18.
111. Ivanov NI, Cowell SP, Brown P, Rennie PS, Guns ES, et al. Lycopene differentially induces quiescence and apoptosis in androgen-responsive and -independent prostate cancer cell lines. *Clin Nutr*. 2007;26:252–263.
112. Elgass S, Cooper A, Chopra M. Lycopene Treatment of Prostate Cancer Cell Lines Inhibits Adhesion and Migration Properties of the Cells. *Int. J. Med. Sci*. 2014;11(9):948–954.
113. Kucuk O, Sarkar FH, Sakr W, Djuric Z, Pollak MN, Khachik F, et al. Phase II randomized clinical trial of lycopene supplementation before radical prostatectomy. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev*. 2001;10:861–868.
114. Ansari MS, Gupta NP. A comparison of lycopene and orchidectomy vs. orchidectomy alone in the management of advanced prostate cancer. *BJU Int*. 2003;92:375–378.
115. Vaishampayan U, Hussain M, Banerjee M, Seren S, Sarkar FH, Fontana J, et al. Lycopene and soy isoflavones in the treatment of prostate cancer. *Nutr. Cancer*. 2007;59:1–7.

14. *Proveniência de imagens*

Figura 9- http://www.insumos.com.br/aditivos_e_ingredientes/materias/169.pdf