



**CURSO BIOMEDICINA**

**LUCIANA MENDES MACHADO**

**O EFEITO DAS ISOFLAVONAS NO CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO  
DA LITERATURA.**

Santa Maria RS,

2019

LUCIANA MENDES MACHADO

**O EFEITO DAS ISOFLAVONAS NO CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO  
DA LITERATURA.**

Trabalho final de graduação apresentado ao Curso de Biomedicina, Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana - UFN, como requisito parcial para aprovação na disciplina.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Larissa Finger Schaffer

Santa Maria RS,

2019

- 1) Trabalho Final de Graduação-TFG
- 2) Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Franciscana –UFN.  
E-mail: lu87mendes@hotmail.com.
- 3) Orientadora –Docente do curso de Biomedicina-Universidade Franciscana-UFN.  
E-mail: lari\_biomedica@yahoo.com.br

## **O EFEITO DAS ISOFLAVONAS NO CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO DA LITERATURA.**

THE EFFECT OF ISOFLAVONES ON BREAST CANCER: A LITERATURE REVIEW.

**Luciana Mendes Machado<sup>2</sup> e Larissa Finger Schaffer<sup>3</sup>**

### **RESUMO**

O câncer de mama é um dos cânceres mais prevalentes no mundo todo e considerando-se que os quimioterápicos são bastante devastadores existe uma tentativa de se buscar em compostos naturais, alternativas para o tratamento, dessa forma as isoflavonas por serem fitoestrógenos têm sido estudados. Visto que o estrogênio possui um importante papel estimulador na mama normal, no desenvolvimento e progressão do tumor de mama, este estudo aborda o efeito das isoflavonas frente ao câncer de mama. Dessa forma, esta pesquisa objetiva investigar os efeitos desses compostos tanto no tratamento quanto na prevenção desta patologia. Através de uma revisão bibliográfica, com o mecanismo de busca de artigos científicos na literatura. Verificou-se que as isoflavonas possuem efeito tanto estrogênico como antiestrogênico dependendo da sua concentração, dos esteroides sexuais endógenos e do órgão- alvo específico na interação com os receptores de estrogênio. Foi possível observar que novos estudos precisam ser realizados, pois o potencial antiestrogênico das isoflavonas de soja no tumor de mama permanece controverso.

**Palavras- chave:** neoplasia, compostos químicos, tratamento.

1) Trabalho Final de Graduação-TFG

2) Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Franciscana –UFN.  
E-mail: lu87mendes@hotmail.com.

3) Orientadora –Docente do curso de Biomedicina-Universidade Franciscana-UFN.  
E-mail: lari\_biomedica@yahoo.com.br

## ABSTRACT

Breast cancer is one of the most prevalent cancers in the world and considering that chemotherapists are quite devastating there is an attempt to look for natural compounds, alternatives for treatment, so isoflavones for being phytoestrogens have been studied. Since estrogen plays an important stimulating role in normal breast development and progression of breast tumors, this study addresses the effect of isoflavones on breast cancer. Thus, this research aims to investigate the effects of these compounds in the treatment and prevention of this pathology. Through a bibliographic review, with the search engine of scientific articles in the literature. Isoflavones have been found to have both estrogenic and antiestrogenic effects depending on their concentration, endogenous sex steroids, and specific target organ in interaction with estrogen receptors. It has been observed that further studies need to be performed because the antiestrogenic potential of soy isoflavones in breast tumor remains controversial.

**Keywords:** *neoplasia, chemical compounds, treatment.*

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um dos cânceres mais diagnosticados em todo o mundo, é a segunda principal causa de morte relacionada a câncer em mulheres (FERLAY et al., 2015). É reconhecida como uma doença heterogênea e fenotipicamente diversa, caracterizada por uma grande variabilidade no padrão de recorrência e nos resultados de sobrevida observados entre os diferentes subtipos de câncer de mama (MILLAR et al., 2009).

Os tratamentos convencionais para câncer de mama incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia e alguns tratamentos com terapias baseadas em hormônios, todos eles possuem suas próprias limitações (SIEGEL et al., 2014; SIEGEL et al., 2016). A quimioterapia por exemplo, em alguns casos pode levar a formação de células com resistência a múltiplas drogas (SONG et al., 2018). Diante disso, cada vez mais sentimos a necessidade de pesquisar compostos naturais que possam ser menos nocivos ao organismo para o tratamento do câncer de mama.

1) Trabalho Final de Graduação-TFG

2) Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Franciscana –UFN.

E-mail: lu87mendes@hotmail.com.

3) Orientadora –Docente do curso de Biomedicina-Universidade Franciscana-UFN.

E-mail: lari\_biomedica@yahoo.com.br

Sabe-se há algum tempo que o estrogênio desempenha um importante papel estimulador na mama normal e no desenvolvimento e progressão do câncer de mama, (SWEENEY et al., 2012) portanto, um exemplo de quimioprevenção para o câncer de mama que vem sendo estudado são as isoflavonas.

As isoflavonas são as formas mais comuns de fitoestrógenos e são encontradas na soja, produtos de soja (leite de soja, tofu, bebidas e farinhas de soja), lentilhas, ervilhas, alfafa e broto de feijão. As principais isoflavonas são genisteína, daidzeína e gliciteína. Elas podem ser encontrados na forma não conjugada (aglicona) e na forma conjugada (glicosilada) (BEDANI, 2005).

Isoflavonas são compostos não esteróides estruturalmente semelhantes ao estrogênio natural, pois exibem um anel fenólico com um radical hidroxila ligado ao carbono três. Essa estrutura lhes dá uma capacidade de ligação seletiva de alta afinidade aos receptores de estrogênio, permitindo assim que eles se envolvam em atividade estrogênica nos tecidos humanos (SETCHELL, 2017).

De forma peculiar as isoflavonas possuem efeito tanto estrogênico como anti-estrogênico, dependendo da sua concentração, dos esteróides sexuais endógenos e do órgão-alvo específico na interação com os receptores de estrogênio. O fato de existirem dois tipos de receptores de estrogênio, alfa e beta, confere aos diferentes órgãos-alvo especificidade para os fitoestrógenos (SETCHELL, 2017).

No entanto existem poucos estudos relacionados a seu efeito no câncer de mama, dessa forma o objetivo desse trabalho foi elucidar o efeito das isoflavonas frente a esta patologia, uma vez que esse tipo de neoplasia está fortemente ligada a estimulação hormonal.

## **METODOLOGIA**

Este estudo consiste em uma revisão de literatura narrativa sobre os efeitos das isoflavonas sobre o câncer de mama, seja em estudos *in vitro* quanto *in vivo*.

A pesquisa foi realizada nas bases de dados eletrônicas Scielo, Science Direct, Pubmed e Google Acadêmico através da consulta pelos seguintes descritores: “isoflavones”, “breast cancer”, “treatment for cancer”, “cancer” e suas combinações, durante os meses de agosto a dezembro de 2019.

1) Trabalho Final de Graduação-TFG

2) Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Franciscana –UFN.

E-mail: lu87mendes@hotmail.com.

3) Orientadora –Docente do curso de Biomedicina-Universidade Franciscana-UFN.

E-mail: lari\_biomedica@yahoo.com.br

Os artigos identificados pela estratégia de busca foram avaliados de modo a verificar rigorosamente os critérios de inclusão, ou seja, texto na íntegra, artigos publicados nos últimos 20 anos, em inglês e apresentar resultados que mostrem possíveis efeitos das isoflavonas sobre o câncer de mama.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

As isoflavonas de soja são as principais candidatas na dieta para prevenção do câncer de mama, estudos recentes fornecem dados relacionados a proteção, a causa e recaída contra o tumor (TROCK et al., 2006; DONG; QUIN, 2011; SHU et al., 2009). No entanto, esses dados favoráveis do consumo de soja são encontrados principalmente na Ásia (DONG; QUIN, 2011), com a explicação de que a ingestão cedo na vida é fundamental (MESSINA et al., 2009).

Segundo Bidisha et al. (2018), com seu estudo *in vitro*, analisando os efeitos da genisteína combinatória e sulforafano na inibição do tumor de mama, utilizando células MCF-7- ER $\alpha$  positivo e MDA MB-231 ER $\alpha$  negativo, concluiu que as isoflavonas de soja quando administradas em concentrações e combinações ideais possuem potenciais efeitos preventivos e terapêuticos contra o câncer de mama.

A genisteína (GEN), encontrada na soja natural, é uma isoflavona com um DNA conhecido como inibidor da metiltransferase (DNMT), enquanto o sulforafano (SFN), que é encontrado em vegetais crucíferos, como brócolis e couve, demonstrou ter propriedades inibidoras de histona desacetilase (XIE et al., 2014; TORTORELLA et al., 2015).

O estudo concluiu que a combinação de genisteína e sulforafano com a concentração de 5  $\mu$ M SFN + 10  $\mu$ M GEN e 5  $\mu$ M SFN + 15  $\mu$ M GEN diminuiu sinergicamente a viabilidade das linhagens celulares do câncer de mama. Além disso o estudo mostrou que esta concentração não é tóxica para as células (FU; CHOU, 2017).

No estudo *in vitro* realizado por Uifalen et al. (2018), utilizando duas linhagens celulares de câncer, células MCF-7 dependentes de estrogênio e células MDA-MB-231 independentes de estrogênio, as quais foram expostas a genisteína, daidzeína e um extrato de semente de soja por 72 horas. Foi observado que nas células dependentes de estrogênio MCF-7 em todos os compostos induziram um efeito duplo, estimulando o crescimento celular em concentrações relativamente baixas e causando inibição em concentrações mais altas. Os resultados mostraram

1) Trabalho Final de Graduação-TFG

2) Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Franciscana –UFN.

E-mail: lu87mendes@hotmail.com.

3) Orientadora –Docente do curso de Biomedicina-Universidade Franciscana-UFN.

E-mail: lari\_biomedica@yahoo.com.br

que as isoflavonas exercem efeitos dependentes da concentração nas células, caracterizando assim o seu duplo efeito.

O estudo experimental realizado por YINGYING et al. (2018) para analisar o efeito sinérgico de anticarcinogênicos bioativos de soja em atividade antiproliferativa em MDA-MB-231 e células de câncer de mama humano MCF-7 *in vitro* concluiu que a soja possui atividade antiproliferativa contra as linhagens celulares de câncer de mama humano MCF-7 e MDA-MB-231. Além disso, os anticarcinogênicos genisteína mais genistina, genisteína mais  $\beta$ -sitosterol no tratamento combinado foram capazes de inibir a invasão e migração de células cancerígenas aumentando o efeito inibitório.

Em contrapartida, o estudo clínico feito por KLAN et al. (2012), onde foi administrado 6 meses de isoflavonas mista de soja em 126 mulheres ocidentais saudáveis, que possuíam alto risco para câncer de mama, observou-se a não redução da proliferação epitelial da mama, sugerindo uma falta de eficácia na prevenção da doença. O Estudo mostra que o perfil de absorção varia com a dieta, sensibilidade individual, componentes genéticos e fases da vida, por essa razão, a estrutura das isoflavonas, o processo de industrialização e a composição do produto também influenciam sua absorção no organismo (LAZARY, 2010).

## CONCLUSÃO

Por meio deste estudo, foi constatado a importância dos efeitos das isoflavonas e seus componentes frente ao tratamento e prevenção do câncer de mama. Visto que a soja possui importante papel frente a esta patologia considera-se que novos estudos são necessários, pois identifica-se uma carência de estudos a respeito do potencial antiestrogênico das isoflavonas de soja no tumor de mama. Os resultados permanecem controversos, principalmente devido a seu duplo efeito: estrogênico e antiestrogênico.

## REFERÊNCIAS:

BEDANI R, Rossi. EA. *Isoflavonas: bioquímica, fisiologia e implicações para a saúde*. **Bol. CEPPA**. 2005. V.23. N.1.p.64-231, 2005.

1) Trabalho Final de Graduação-TFG

2) Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Franciscana –UFN.

E-mail: lu87mendes@hotmail.com.

3) Orientadora –Docente do curso de Biomedicina-Universidade Franciscana-UFN.

E-mail: lari\_biomedica@yahoo.com.br

BIDISHA, Paul et al. *The Effects of Combinatorial Genistein and Sulforaphane in Breast Tumor Inhibition: Role in Epigenetic Regulation*.Internacional. **Journal of Molecular Sciences**. v.1, n.1, p.1-22, 2018.

DONG JY; QIN LQ. *Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies*. **Breast Cancer Res Treat** .v.1, n.1, p.23-315, 2011.

FERLAY J,et al. *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in globocan*. **Int J Cancer**.v.1, n.1, p.86 -359, 2015.

FU, J.; CHOU, T.-C. Abstract 4554A: Simple, efficient, and quantitative approach for determination of synergism, additive effect, and antagonism of drugs in vivo using combination index method: A proposition for clinical protocol design and regulatory synergy claims. **In Proceedings of the AACR Annual Meeting, Washington, DC, USA**, p.1–5, 2017.

KLADNA, A,et al. *Studies on the antioxidant properties of some phytoestrogens*. **Luminescence**. v. 31, n.1, p. 1201–1206, 2016.

LAZARY, V. M. *Efeito do consumo da isoflavona na prevenção do câncer de mama*. **Brasília**.2010.

MESSINA M; HILAKIVI-CLARKE L. *Early intake appears to be the key to the proposed protective effects of soy intake against breast cancer*. **Nutr Cancer**.v.61, n.1, p.8-792.

MILLAR EKA.et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. **J Clin Oncol**. v. 27, n.1, p.4701–4708, 2009.

SEEMA A. Khan, et al. **Cancer Prev Res** .v.5, n.1, p.309-319, 2012.

SETCHELL KDR. *The history and basic science development of soy isoflavones*. **Menopause**.v.24, n.1, p.1338-1350, 20017.

SHU XO, et al. *Soy food intake and breast cancer survival*. **JAMA** .v.302, n.1, p.2437–43, 2009.

SIEGEL, R.L.; Ma, J.; Zou, Z.; Jemal, A. Cancer statistics, 2014. **CA Cancer J. Clin.** **2014**, v.64, n.1, p. 9–29, 2014.

SIEGEL, R.L.; Miller, K.D.; Jemal, A. Cancer statistics, 2016. **CA Cancer J. Clin.** **2016**, v.66, n.1, p.7–30, 2016.

SONG, S.; Vuai, M.S.; Zhong, M. The role of bacteria in cancer therapy—enemies in the past, but allies at present. **Infect. Agents Cancer** **2018**, v.13, n.1, p. 9, 2018.

1) Trabalho Final de Graduação-TFG

2) Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Franciscana –UFN.

E-mail:lu87mendes@hotmail.com.

3) Orientadora –Docente do curso de Biomedicina-Universidade Franciscana-UFN.

E-mail: lari\_biomedica@yahoo.com.br



SWEENEY, E.E. et al. *Models and mechanisms of acquired antihormone resistance in breast cancer: Significant clinical progress despite limitations.* **Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.** v.9, n.1, p.143–163, 2012.

TORTORELLA, S.M.; ROYCE, S.G.; LICCIARDI, P.V.; KARAGIANNIS, T.C. Dietary sulforaphane in cancer chemoprevention: The role of epigenetic regulation and HDAC inhibition. **Antioxid. Redox Signal.** 2015, v.22, p. 1382–1424,2015.

UIFALEN, Alina et al. *Influence of soy isoflavonas in breast cancer angiogenesis:a multiplex glass ELISA approach.* In **journal of B.U.ON: official journal of the Balkan Union of Oncology.** v. 23, n. 01, p. 54-59, 2018.

TROCK BJ. et al. *Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk.* **J Natl Cancer Inst.** v.98, n.1, p.459–471, 2006.

YINGYING ZHU. et al. Synergistic Effect of Bioactive Anticarcinogens from Soybean on Anti-Proliferative Activity in MDA-MB231 and MCF-7 Human Breast Cancer Cells In Vitro. Academic Editors: Paula B. Andrade and Patrícia Valentão. v. 9, n.1, p.1-16, 2018.

XIE, Q.; BAI, Q.; ZOU, L.Y.; ZHANG, Q.Y.; ZHOU, Y.; CHANG, H.; YI, L.; ZHU, J.D.; MI, M.T. Genistein inhibits DNA methylation and increases expression of tumor suppressor genes in human breast cancer cells. **Genes Chromosomes Cancer** 2014, v.53, p. 422–431, 2014.

1) Trabalho Final de Graduação-TFG

2) Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Franciscana –UFN.

E-mail: lu87mendes@hotmail.com.

3) Orientadora –Docente do curso de Biomedicina-Universidade Franciscana-UFN.

E-mail: lari\_biomedica@yahoo.com.br