

# Câncer de cólon e estresse oxidativo

## Colon cancer and oxidative stress Cáncer de colon y estrese oxidativo

*Eloi Francisco Rosa\**  
*Vanessa Cristina Coimbra\*\**

**RESUMO:** O câncer de cólon e reto foi o terceiro mais incidente entre a população feminina e o quarto mais incidente entre os homens da região Sudeste do Brasil em 2008. Assim como nas demais patologias que afetam o trato gastrointestinal, essa neoplasia debilita o paciente como um todo. Trata-se de uma doença multifatorial, sendo que fatores ambientais, especialmente o nível de atividade física e o tipo de dieta, estão envolvidos no risco de desenvolvimento. Todo o processo de alterações genéticas, responsável pela progressão dessa patologia, pode ser muito intensificado pelo estresse oxidativo causado pelos radicais livres, sendo este o principal responsável pelas metástases. A compreensão do mecanismo de ação dos radicais livres no desenvolvimento do câncer de cólon poderá propiciar a identificação de novos alvos terapêuticos. Desse modo, muitos estudos têm demonstrado que a diminuição do estresse oxidativo intestinal previne o desenvolvimento do câncer de cólon, contudo, trata-se de estudos fenomenológicos, sendo necessários trabalhos que se foquem na compreensão dos mecanismos de sinalização celular.

**PALAVRAS-CHAVE:** Radical livre. Câncer. Intestino.

**ABSTRACT:** Colorectal cancer type was the third highest incidence among women and the fourth most frequent among men in Brazil Southeast region in 2008. Similar to other diseases affecting the gastrointestinal tract, it weakens the patient organism as a whole. It is a multifactorial disease, and environmental factors, especially physical activity level and diet, are involved in the risk of its development. The entire process of genetic alterations responsible for the progression of this disease can be enhanced by free radical-induced oxidative stress, which is the main responsible for metastasis. The comprehension of the free radical mechanisms in the development of colon cancer may facilitate the identification of new therapeutic targets. Finally, several studies have shown that reduced intestinal oxidative stress prevent the development of colon cancer, however, it is phenomenological studies, and the knowledge of its signaling mechanisms remains unclear

**KEYWORDS:** Free radical. Câncer. Intestine.

**Resumen:** El cáncer de colon y recto fue el tercero en incidencia en la población femenina y el cuarto en la población masculina de la región del sudeste de Brasil en 2008. Como las otras patologías que afectan al aparato gastrointestinal, esta neoplasia debilita al paciente de manera total. Se trata de una enfermedad multifactorial, siendo que los factores ambientales, especialmente el nivel de actividad física y el tipo de dieta, están implicados en el riesgo de su desarrollo. Todo el proceso de alteraciones genéticas, responsable de la progresión de esta patología, puede ser intensificado por el estrese oxidativo que producen los radicales libres, siendo este la principal causa de metástasis. La comprensión del mecanismo de acción de los radicales libres en el desarrollo del cáncer de colon podrá propiciar la identificación de nuevos blancos terapéuticos. Así, muchos estudios han demostrado que la reducción del estrese oxidativo intestinal impide el desarrollo del cáncer de colon. Sin embargo, como se trata de estudios fenomenológicos, se necesitan trabajos que se concentren en la comprensión de los mecanismos de señalización celular.

**PALABRAS LLAVE:** Radical libre. Câncer. Intestino.

\* Biomédico. Pós-doutorando da Universidade Federal de São Paulo. Docente dos cursos de Biomedicina, Medicina e Nutrição do Centro Universitário São Camilo. E-mail: eloifr@gmail.com

\*\* Biomédica. Pós-doutora em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo. Analista de Informação Médica da Janssen-Cilag Farmacêutica.

## Introdução

Um indivíduo sedentário necessita de cerca de 30 Kcal/ Kg de peso para desempenhar suas atividades e manter seu nível de energia livre adequado, mantendo seu organismo distante do equilíbrio termodinâmico e conseqüentemente da morte<sup>1</sup>. Essa energia é fisiologicamente absorvida através do trato gastrointestinal, sendo este um dos principais sistemas envolvidos na manutenção da homeostase<sup>2</sup>.

Qualquer patologia que altere o funcionamento do trato gastrintestinal comprometerá a manutenção da homeostase, e, portanto, a saúde do indivíduo. Desse modo, quando analisamos diferentes doenças do tubo digestório, como os cânceres de cólon, não só o funcionamento do processo digestivo estará prejudicado, mas o de todos os órgãos. Essas patologias digestórias debilitam o paciente como um todo, sendo sempre graves em suas conseqüências<sup>3</sup>.

## Câncer de cólon

O câncer de cólon é o terceiro mais prevalente, com o surgimento de um milhão de novos casos e, aproximadamente, meio milhão de óbitos anuais<sup>4</sup>. Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) deverão ocorrer no país, aproximadamente, 470 mil novos casos de câncer em 2008 e 2009, sendo 26.990 de cólon e reto<sup>5</sup>. O instituto estimava que, sem considerar os casos de câncer de pele não-melanoma, o câncer de cólon e reto seria o segundo mais incidente (21 novos casos a cada 100.000 mulheres) entre a população feminina e o terceiro mais incidente (19/100.000) entre os homens da região Sudeste em 2008<sup>6</sup>.

O câncer de cólon é uma doença multifatorial, com complexas interações entre aspectos genéticos e ambientais<sup>7</sup>. Cerca de 95% dos tu-

mores são representados por adenocarcinomas; os restantes incluem linfomas, leiomiossarcoma, histiocitoma fibroso, hemangiossarcoma, carcinoma de células escavas e melanoma. O adenocarcinoma de cólon inclui dois tipos: 1- hereditário, que inclui a polipose adenomatosa familiar, de herança autossômica dominante<sup>8</sup> e o carcinoma colorretal hereditário não-polipótico<sup>9</sup>; 2- não hereditário, que corresponde à maioria dos casos e desenvolve-se em indivíduos sem histórico familiar. Fatores ambientais, particularmente o tipo de dieta, o nível de atividade física e determinadas condições prévias estão envolvidos no risco de desenvolvimento de câncer de cólon<sup>10,11</sup>. A falta de atividade física regular parece ser responsável por 13-14% de todos os casos de câncer, sendo um fator de risco maior que o atribuído para o histórico familiar<sup>12</sup>.

A maioria dos pacientes que falecem por câncer colorretal morre em conseqüência das metástases. A disseminação tumoral se dá tanto por extensão direta a órgãos adjacentes como por metástases através de vasos linfáticos e sanguíneos. Os órgãos mais afetados são os linfonodos regionais, fígado, pulmões e ossos, além da cavidade peritoneal e cérebro<sup>13</sup>. Todo o processo de alterações genéticas pode ser muito intensificado pelo estresse oxidativo causado pelos radicais livres, sendo este o principal responsável pelas metástases<sup>14</sup>. Desse modo, pode-se concluir que a compreensão do processo de estresse oxidativo no tecido intestinal, bem como a identificação de condutas terapêuticas que previnam este progresso, são de fundamental importância para entender a evolução da doença, reduzir os índices de metástase e, portanto, de mortalidade.

## O estresse oxidativo

Os radicais livres são espécies químicas que possuem um ou

mais elétrons não pareados na última camada eletrônica, o que os torna muito instáveis e reativos<sup>15</sup>. Eles estão inseridos dentro do grupo das chamadas espécies reativas de oxigênio (ERO) ou nitrogênio (ERN), que englobam, além dos radicais livres, outras moléculas menos reativas como, por exemplo, o peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e os peróxidos lipídicos. *In vivo*, a maioria dos radicais livres é originada a partir de ERO ou de ERN, através de reações com metais de transição, e a sua reatividade varia dependendo da estrutura química e do ambiente onde são gerados<sup>16</sup>. Os principais radicais livres encontrados nas células são: o superóxido (O<sub>2</sub><sup>-•</sup>), o hidroxil (OH<sup>•</sup>), o alcóxil (RO<sup>•</sup>), o peróxil (ROO<sup>•</sup>) e o hidroperoxil (ROOH<sup>•</sup>)<sup>17</sup>. Quando dois radicais livres se encontram, compartilham seus elétrons não pareados, formam uma ligação covalente e se aniquilam mutuamente. Contudo, quando reagem com outras moléculas que não são radicais, novos radicais livres são gerados, promovendo uma amplificação do efeito deletério<sup>18,19</sup>.

Tais radicais provocam danos nas membranas celulares através da peroxidação dos resíduos de ácidos graxos insaturados dos fosfolipídios<sup>19</sup>. As proteínas também podem ser alteradas, observando-se reações cruzadas, formação de radicais carbonil, polimerização, cisão de cadeias polipeptídicas e mudanças químicas nos aminoácidos<sup>20</sup>.

No entanto, como a geração de radicais livres *in vivo* é um fenômeno constante<sup>18,21</sup>, impossível de ser totalmente prevenido, existem vários mecanismos de controle formados por antioxidantes fisiológicos. Essas moléculas são capazes de competir com substratos oxidáveis e, conseqüentemente, inibem ou atrasam o processo de oxidação<sup>21</sup>. Dentro deste aparato de defesa ce-

lular, destacam-se algumas enzimas como a superóxido dismutase, a catalase, a glutathione peroxidase e a glutathione reductase, e algumas substâncias não enzimáticas, como a glutathione, as vitaminas C e E, os flavonóides, o  $\beta$ -caroteno e o ácido  $\alpha$ -lipóico<sup>15,22</sup>.

## Câncer de cólon e estresse oxidativo

As ERO são consideradas uma significativa classe de carcinogênicos, participando da iniciação, progressão e metástase das neoplasias. As ERO geradas no ambiente intracelular podem produzir diretamente alterações em uma fita ou na dupla fita de DNA, oxidando as bases pirimidinas, purinas, e desoxirriboses, levando à mutagênese<sup>23</sup>. Grandes quantidades de peróxido de hidrogênio são produzidas e excretadas pelas células tumorais<sup>24</sup>, confirmando sua importância na propagação e invasão tumorais. Agregados de DNA alterados em genes podem ativar proto-oncoge-

nes ou desativar genes supressores de tumor<sup>25</sup>.

Dentre os principais genes afetados no câncer de cólon pode-se citar o APC, K-ras e SMDAS. O APC é um gene supressor de tumor, a proteína por ele codificada promove a adesão de células por meio de sua ligação a microtúbulos ou à  $\beta$ -catenina. Anormalidades de APC promovem, portanto, redução da adesão e aumento da proliferação celular. K-ras é o oncogene mais frequentemente ativado na carcinogênese de cólon. Sua ativação causa crescimento e divisão celular. SMADS são genes, cujos produtos estão envolvidos na sinalização do TGF- $\alpha$ , sendo que a perda de sua função acelera o processo de carcinogênese. Nesse contexto, qualquer estímulo que leve à produção excessiva de ERO e/ou à depleção de antioxidantes conduz ao estresse oxidativo<sup>17</sup>, que, no caso do câncer de cólon, predispõe ao início da carcinogênese e/ou ao processo metastático<sup>26</sup>.

## Considerações finais

Muitas abordagens que visem à diminuição do estresse oxidativo têm apresentado resultados promissores na prevenção do câncer de cólon e das metástases. Dentre os estudos, muitos têm se focado em alterações na dieta e/ou inserções de algumas substâncias antioxidantes específicas. Os flavonóides utilizados em modelos animais inibem completamente o desenvolvimento de tumores<sup>27,28</sup>. Aumento na ingestão de frutas e vegetais são inversamente proporcionais a mortalidade por câncer de cólon<sup>11</sup>. Contudo, a maioria dos trabalhos é fenomenológica, sendo necessários estudos que determinem os mecanismos de ação e identifiquem possíveis alvos-terapêuticos.

## Agradecimentos

Agradecemos a Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Margareth Zabeu Pedroso, pelo convite que nos propiciou a redação deste trabalho. Agradecemos também a Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Viviane Louise Andréa Nouailhetas pelas discussões sobre o tema.

## REFERÊNCIAS

- Hansen MB. The enteric nervous system II: gastrointestinal functions. *Pharmacol Toxicol*. 2003;92(6):249-57.
- Cooke M, Dunham M, Sutherland F. Soft-tissue images. Proximal jejunal gastrointestinal stromal tumour. *Can J Surg*. 2003;46(2):121.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Falando sobre o câncer de intestino. Orientações úteis ao usuário, fatores de risco e proteção. Programa Nacional de Prevenção do Câncer [Internet]. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2003. [acessado 2009 Out 13]. Disponível em: [http://www.inca.gov.br/publicacoes/Falando\\_sobre\\_Cancer\\_de\\_Intestino.pdf](http://www.inca.gov.br/publicacoes/Falando_sobre_Cancer_de_Intestino.pdf)
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74-108.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa da Incidência de Câncer para 2008 no Brasil e nas cinco Regiões [Internet]. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2008. [acessado 2009 Out 13]. Disponível em: [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=1793](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=1793)
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa da Incidência de Câncer no Brasil para 2008 - Região Sudeste [Internet]. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2008. [acessado 2009 Out 13]. Disponível em: [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=1797](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=1797)
- Quadrilatero J, Hoffman-Goetz L. Physical activity and colon cancer. A systematic review of potential mechanisms. *J Sports Med Phys Fitness*. 2003;43(2):121-38.

8. Ahmed Ali U, Keus F, Heikens JT, Bemelman WA, Berdah SV, Gooszen HG, et al. Open versus laparoscopic (assisted) ileo pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;21(1):CD006267.
  9. Bianchi F, Galizia E, Catalani R, Belvederesi L, Ferretti C, Corradini F, et al. CAT25: A Mononucleotide Marker to Identify HNPCC Patients. *J Mol Diagn.* 2009;26. No prelo.
  10. Mason JB. Nutritional chemoprevention of colon cancer. *Semin Gastrointest Dis.* 2002;13:143-53.
  11. Shibata A, Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. Intake of vegetables, fruits, beta-carotene, vitamin C and vitamin supplements and cancer incidence among the elderly: a prospective study. *Br J Cancer.* 1992;66(4):673-9.
  12. Harriss DJ, Cable NT, George K, Reilly T, Renehan AG, Haboubi N. Physical activity before and after diagnosis of colorectal cancer: disease risk, clinical outcomes, response pathways and biomarkers. *Sports Med.* 2007;37(11):947-60.
  13. Arnold CN, Goel A, Blum HE, Boland CR. Molecular pathogenesis of colorectal cancer: implications for molecular diagnosis. *Cancer.* 2005;104(10):2035-47.
  14. Skrzydlewska E, Stankiewicz A, Sulkowska M, Sulkowski S, Kasacka I. Antioxidant status and lipid peroxidation in colorectal cancer. *J Toxicol Environ Health A.* 2001;64(3):213-22.
  15. Gaté L, Paul J, Nguyen BG, Tew KD, Tapiero H. Oxidative stress induced in pathologies: the role of antioxidants. *Biomed & Pharmacother.* 1999;53:169-80.
  16. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. *J Neurochem.* 1992;59:1609-23.
  17. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology.* 2003;189:41-54.
  18. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutrition Rev.* 1994;52:253-65.
  19. Tappel AL. Lipid peroxidation damage to cell components. *Fed Proc.* 1973;32:1870-4.
  20. Wondrak GT, Roberts MJ, Cervantes-Laurean D, Jacobson MK, Jacobson EL. Protein of the matrix are sensitizers of photo-oxidative stress in human skin cells. *J Invest Dermatol.* 2003;121:578-86.
  21. Dröge W. Free radicals in the physiological control of the cell function. *Physiol Rev.* 2002;82:47-95.
  22. Davies KJ. Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. *IUBMB Life.* 2000;50:279-89.
  23. Ames BN. Dietary carcinogens and anticarcinogens. *Science.* 1983;221:1256-64.
  24. Szatrowski TP, Nathan CF. Production of large amounts of hydrogen peroxide by human tumor cells. *Cancer Res.* 1991;51(3):794-8.
  25. Nowsheen S, Wukovich RL, Aziz K, Kalogerinis PT, Richardson CC, Panayiotidis MI, et al. Accumulation of oxidatively induced clustered DNA lesions in human tumor tissues. *Mutat Res.* 2009;674(1-2):131-6.
  26. Nishikawa M, Tamada A, Hyoudou K, Umeyama Y, Takahashi Y, Kobayashi Y, et al. Inhibition of experimental hepatic metastasis by targeted delivery of catalase in mice. *Clin Exp Metastasis.* 2004;21(3):213-21.
  27. Mahmoud NN, Carothers AM, Grunberger D, Bilinski RT, Churchill MR, Martucci C, et al. Plant phenolics decrease intestinal tumors in an animal model of familial adenomatous polyposis. *Carcinogenesis.* 2000;21(5):921-7.
  28. Scalbert A, Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr.* 2000;130(8):2073S-85S.
- 

*Recebido em 17 de agosto de 2009*  
*Aprovado em 15 de setembro de 2009*