

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
FACULDADE DE FARMÁCIA UFRJ

PEDRO MONASSA DE SOUZA

**A RELAÇÃO DAS ISOFLAVONAS DA SOJA (*Glycine max* (L.) MERR., FABACEAE)
COM OS CÂNCERES DE MAMA E PRÓSTATA: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

RIO DE JANEIRO

2019

PEDRO MONASSA DE SOUZA

**A RELAÇÃO DAS ISOFLAVONAS DA SOJA (*Glycine max* (L.) MERR.,
FABACEAE) COM OS CÂNCERES DE MAMA E PRÓSTATA: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Farmácia da Universidade Federal
do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários
à obtenção do grau de bacharel em Farmácia

Orientador: Prof. Dr. Leopoldo Clemente Baratto

RIO DE JANEIRO

2019

CIP - Catalogação na Publicação

S719r Souza, Pedro Monassa de
A relação das isoflavonas da soja (*Glycine max*
(L.) Merr., Fabaceae) com os cânceres de mama e
próstata: Uma revisão da literatura / Pedro Monassa
de Souza. -- Rio de Janeiro, 2019.
82 f.

Orientador: Leopoldo Clemente Baratto.
Trabalho de conclusão de curso (graduação) -
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade
de Farmácia, Bacharel em Farmácia, 2019.

1. Soja. 2. Isoflavonas da soja. 3. Câncer de
mama. 4. Câncer de próstata. I. Baratto, Leopoldo
Clemente, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer a Deus e aos meus pais Miguel Angelo e Ana Paula. O agradecimento a eles vem muito antes da concepção deste trabalho. Meus pais sempre me incentivaram a estudar, a ser alguém melhor nesta vida e a não desanimar quando as adversidades aparecem. Obrigado por todo amor, paciência, empenho e por todas as broncas que me foram dadas. Além deles, se incluem também minha querida avó Helena, que não está mais entre nós, a qual cuidava de mim nos momentos que meus pais estavam no trabalho e que sempre me incentivou para ter uma excelente educação, com todo o seu amor e zelo de avó. Ao meu avô Oswaldo e minha avó Maria José, os quais só puderam aproveitar da minha infância, agradeço o carinho e sei que estariam também muito felizes pela minha trajetória. Agradeço também a minha tia Ângela e o meu tio Edivaldo por serem também muito presentes em minha vida.

Aproveito para agradecer a minha namorada Rafaela Gomes Cavalcanti, que mais do que ninguém soube o quanto foi árduo para finalizar este trabalho. Agradeço imensamente todo amor, carinho, apoio, dicas e a enorme paciência que teve comigo. Você me ajudou muito e não sabe o quanto.

Gostaria de agradecer também aos amigos que fiz no ensino médio, no colégio MV1 no Méier. A nossa amizade é imensa e que perdura até hoje mesmo com a distância. O meu muito obrigado ao Leonardo Barboza, Jéssica Esteves, Ighor Guedes, Wellerson Freitas. Vocês são incríveis.

Aos amigos que a UFRJ me deu, vocês foram de suma importância. Ao longo de 5 anos sofremos com muitas matérias, perdemos noites de sono, mas também tivemos momentos de alegria, de risadas, de muitos almoços juntos no nosso querido bandejão e de muitas festas. Em especial meu agradecimento vai para Vinícius Santos, Gabriel Nascimento Mariana de Almeida, Renan Aquino, Beatriz Marinho, Thaiga Paes, Mariana Ribeiro, Sofia Silveira, Wallace Abreu, ao pessoal todo da Farmácia universitária, vulgo farmacinha e a todos da Farmácia UFRJ com quem convivi.

Ao professor Paulo Melo e o pessoal do laboratório de Farmacologia das toxinas (Labtox) os meus mais sinceros agradecimentos. Vocês estiveram comigo em boa parte dessa graduação e me ensinaram muito. Obrigado por tudo!

Ao professor Leopoldo Baratto que prontamente aceitou o convite para ser meu orientador e por toda paciência para me instruir ao longo desse ano.

“Mesmo que já tenha feito uma longa caminhada, sempre haverá mais um caminho a percorrer”.

- Santo Agostinho

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Mecanismos que contribuem para a evasão da apoptose e a carcinogênese	13
Figura 2: Estágios do ciclo celular, com a indicação dos sítios de ativação do complexo ciclina/CDK	14
Figura 3: Agentes quimioterápicos antineoplásicos dependendo da fase do ciclo celular.....	15
Figura 4: Grão de soja (<i>Glycine max</i> (L.)) junto à sua leguminosa	18
Figura 5: Comparação entre as estruturas dos flavonoides com os isoflavonoides.....	19
Figura 6: Estrutura dos isoflavonoides e do 17 β - estradiol.....	20
Figura 7: A semelhança estrutural do 17- β -estradiol e da genisteína.....	21
Figura 8: Imagens sobrepostas comparando a estrutura do estradiol com o Equol.....	22
Figura 9: Consumo de soja por diferentes populações.....	23
Figura 10: Estrutura química da genisteína	51
Figura 11: Estrutura química da daidzeína	55
Figura 12: Estrutura química do R- e o S-equol	57
Figura 13: Estrutura química da biochanina-A	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Ação das isoflavonas da soja no câncer de mama em modelos <i>in vitro</i>	26-35
Tabela 2: Prevalência de tumores mamários por DMBA em 8 grupos	38
Tabela 3: Concentração plasmática de equol entre os controles, mulheres com CFM e com CM, por idade	40
Tabela 4: Ação das isoflavonas da soja no câncer de próstata em modelos <i>in vitro</i>	44-45
Tabela 5: Efeitos das Isoflavonas isoladas ou combinadas na apoptose de células LNCaP e C4-2B	46
Tabela 6: Efeito das Isoflavonas da soja na proliferação das duas linhagens após 48 h de incubação, comparadas com DMSO (controle)	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AEM	Auto-exame da Mama
AhR	Receptor de hidrocarboneto aromático
AR	Receptor androgênico
BPA	Bisfenol - A
CC	Centchroman
CDK	Quinase dependente de ciclina
CFM	Condição fibrocística da mama
CM	Câncer de mama
CMTN	Câncer de mama triplo negativo
CP	Câncer de próstata
COT	Cotilédone
CSDM	Células Supressoras Derivadas Mieloides
DLS	Digestão do Leite de Soja
DMBA	7, 12 – Dimetilbenz[a]antraceno
DM	Densidade Mamográfica
DOCE	Docetaxel
DOX	Doxorrubicina
DZ	Daidzeína
E2	17- β estradiol
EMB	Eixos embrionários
ER	Receptor Estrogênico
ERO	Espécies reativas de oxigênio

GEN	Genisteína
IGF-1	Fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1
IGFBP3	Proteína de ligação ao IGF(BP)-3
IS	Isoflavonas da Soja
LDP	Lobo Dorsolateral Prostático
LET	Letrozol
LQ	Limite de Quantificação
LVP	Lobo Ventral da Próstata
MMP	Matriz metaloproteinase
MRP	Proteína associada à resistência a múltiplas drogas
MTX	Metilxantrona
P-gp	Glicoproteína P
SNP	Nitroprussiato de sódio
TAM	Tamoxifeno
TRAIL	Fator de Necrose tumoral
VTF	Volume Tecidual Fibroglandular
VTM	Volume tumoral da Mama

RESUMO

O câncer é caracterizado como uma doença onde ocorre o crescimento desordenado de células, possibilitando a invasão de órgãos e tecidos e acometendo milhões de pessoas no mundo. Muitos mecanismos estão envolvidos na iniciação e na progressão desta enfermidade, como por exemplo a evasão à apoptose e alterações do ciclo celular. Dentre os principais tipos de cânceres estão o de mama e o de próstata. Muitos alimentos têm sido estudados para o tratamento do câncer e um dos que mais são abordados atualmente é a soja (*Glycine max*). Este alimento é amplamente consumido pela população asiática na forma de alimentos tradicionais (fermentados ou não) e produtos processados e muitos estudos já relataram que esta população está menos suscetível ao câncer do que a população ocidental, principalmente aos cânceres de mama e de próstata. Os benefícios da soja devem-se principalmente às seus isoflavonas que apresentam similaridade estrutural ao estrogênio e por isso acredita-se que ela possa ser benéfica para o tratamento do câncer. Inclusive, trabalhos na literatura mostram que ela evita o aparecimento de certos tipos de tumores. Entretanto, existe uma grande controvérsia quanto ao consumo da soja. Existem estudos que mostram que ela tem sido relatada como causadora de distúrbios alimentares, de provocar alergenicidade, acúmulo de cálculos e inclusive pode possibilitar o aparecimento de tumores. A partir de um levantamento bibliográfico englobando ensaios *in vitro* e *in vivo* foram encontrados resultados interessantes sobre a ação dessas isoflavonas nas células tumorais. Muitos artigos destacam características positivas, como efeitos antiproliferativos e anti-apoptóticos, porém o inverso também ocorreu em outros trabalhos. Ainda não é possível dizer se a soja é benéfica ou não, sendo necessários mais estudos, principalmente clínicos, para se chegar a uma melhor conclusão.

Palavras-chave: Câncer, Câncer de Mama, Câncer de Próstata, Fabaceae, *Glycine max*, Isoflavonas da soja

ABSTRACT

Cancer is characterized as a disease where disordered cell growth occurs, allowing the invasion of organs and tissues and affecting millions of people worldwide. Many mechanisms are involved in the initiation and progression of this disease, such as the avoidance of apoptosis and changes in the cell cycle. Among the main cancers are breast and prostate cancers. Many foods have been studied for cancer treatment and one of the most addressed today is soy (*Glycine max*). This food is widely consumed by the Asian population in the form of traditional foods (fermented or unfermented) and processed products and many studies have reported that this population is less susceptible to cancer than the western population, especially breast and prostate cancers. The benefits of soy are mainly due to its isoflavones that have structural similarity to estrogen and so it is believed that it may be beneficial for cancer treatment. Even works in the literature show that it prevents the appearance of certain types of tumors. However, there is great controversy regarding soy consumption. There are studies that show that it has been reported as causing eating disorders, causing allergenicity, accumulation of stones and may even allow the appearance of tumors. From a bibliographic survey encompassing *in vitro* and *in vivo* assays, interesting results were found on the action of these isoflavones on tumor cells. Many articles highlight positive characteristics, such as antiproliferative and anti-apoptotic effects, but the opposite has also occurred in other studies. It is not yet possible to say whether soy is beneficial or not, and further studies, especially clinical ones, are needed to reach a better conclusion.

Key words: Cancer, Breast Cancer, Prostate Cancer, Fabaceae, *Glycine max*, Soy Isoflavones

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 Aspectos gerais do Câncer.....	12
1.2 Câncer de Mama	15
1.3 Câncer de Próstata	16
1.4 Aspectos Gerais da Soja	17
1.5 As Isoflavonas da Soja	19
1.6 O Consumo da Soja	22
2 OBJETIVOS	25
3 METODOLOGIA	25
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
4.1 Efeito das isoflavonas em células de Câncer de Mama	25
4.2 Efeitos das isoflavonas sobre o Câncer de Mama (<i>in vivo</i>)	36
4.3 Efeito das isoflavonas em células de Câncer de Próstata	43
4.4 Efeitos das isoflavonas sobre o Câncer de Próstata (<i>in vivo</i>)	47
4.5 Discussão	50
4.6 Genisteína	50
4.7 Daidzeína	55
4.8 Equol	56
4.9 Biochanina-A	58
5 CONCLUSÃO	60
6 REFERÊNCIAS	61

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos gerais do câncer

Sabe-se atualmente que o câncer é um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. Em 2018, o câncer configurava como a segunda principal causa de mortes no mundo, sendo responsável por 9,6 milhões de mortes. Uma a cada seis mortes são relacionadas à doença à nível global (ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE, 2018). Além disso, pesa também o seu impacto econômico. Em 2010, o custo econômico anual do câncer nos gastos com saúde e perdas de produtividade foram estimados em 1,16 trilhão de dólares no mundo. (ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE, 2018). Os 4 cânceres mais comuns são: pulmão (2,09 milhões de casos); mama (2,09 milhões de casos); colorretal (1,8 milhão de casos) e próstata (1,28 milhão de casos) (ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE, 2018).

O câncer é uma doença genética ocasionada pelo acúmulo de numerosas mutações que tornam a célula tumoral insensível ao controle pelo ambiente celular local e por todo o organismo (SARASIN, 2003). A progressão para o tumor maligno é governada por alterações essenciais na fisiologia celular, como autossuficiência nos sinais de fatores de crescimento; insensibilidade aos sinais de fatores inibitórios de crescimento; evasão da apoptose; potencial replicativo ilimitado; sustento da angiogênese; invasão tecidual e metástase (HANAHAN & WEINBERG, 2000); reprogramação do metabolismo energético celular e ativação de mecanismos de evasão do sistema imune, aliadas à instabilidade genômica e à inflamação, resultando em um microambiente favorável para o seu desenvolvimento (HANAHAN & WEINBERG, 2011).

Desde a década de 1970, Kerr *et al.* (1972) haviam vinculado a apoptose à eliminação de células potencialmente malignas, hiperplasia e progressão tumoral. Portanto, a apoptose reduzida ou sua resistência desempenha um papel vital na carcinogênese. Existem muitas maneiras pelas quais uma célula maligna pode adquirir redução da apoptose ou resistência à apoptose. Geralmente, os mecanismos pelos quais a evasão à apoptose ocorrem podem ser amplamente divididos em: 1) equilíbrio interrompido de proteínas pró-apoptóticas e anti-apoptóticas, 2) função reduzida da caspase e 3) sinalização prejudicada do receptor da morte (Wong, 2011). A Figura 1 resume os mecanismos que contribuem para a evasão de apoptose e a carcinogênese.

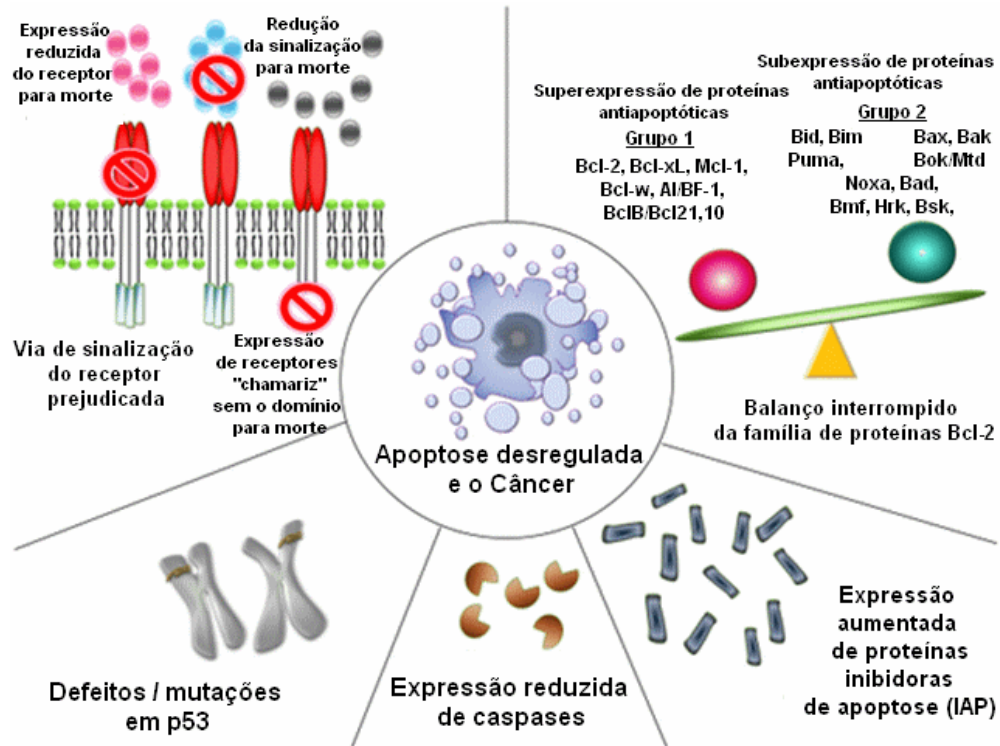


Figura 1: Mecanismos que contribuem para a evasão da apoptose e a carcinogênese. Adaptado de Wong (2011).

A proliferação de células depende da progressão através de quatro fases distintas do ciclo celular (G0 / G1, S, G2 e M), que é regulado por várias cinases dependentes de ciclina (CDKs) que atuam em complexo com seus parceiros ciclinas (figura 2). A atividade das CDKs envolvidas na regulação do ciclo celular é fortemente controlada; é induzida por sinais mitogênicos e pode ser inibida pela ativação de pontos de verificação do ciclo celular em resposta a danos no DNA. O câncer é caracterizado pela atividade aberrante do ciclo celular. Isso ocorre como resultado de mutações nas vias de sinalização a montante ou por lesões genéticas nos genes que codificam proteínas do ciclo celular. A ativação aberrante de CDKs, que é frequentemente vista em cânceres humanos, forneceu uma justificativa para projetar inibidores sintéticos de CDKs como fármacos anticâncer (OTTO e SICINSKI, 2017).

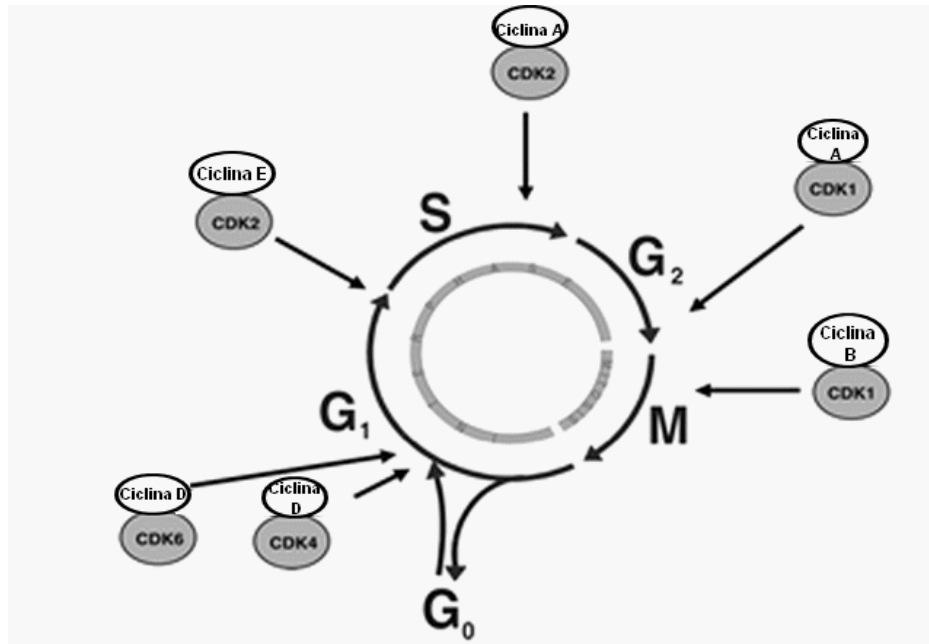


Figura 2: Estágios do ciclo celular, com a indicação dos sítios de ativação do complexo ciclina/CDK. Adaptado de Vermeulen *et al.*, (2003)

Os eventos ligados ao câncer são separados em três fases: iniciação, promoção e progressão. A iniciação, que é rápida, envolve a ligação a agentes cancerígenos e danos ao DNA. Na fase de promoção, que geralmente é reversível, os promotores de tumores, atuando como mitógenos, induzem a expansão dos clones das células iniciadas. A promoção é uma consequência da perda funcional de proteínas reguladoras e pontos de verificação celulares importantes para a proliferação e apoptose. A progressão define o estágio em que as células alteradas fenotipicamente e genotipicamente desenvolvem alterações macroscópicas e microscópicas irreversíveis e que agora podem ser classificadas como células invasivas e metastáticas. As duas últimas fases são de longa duração, provavelmente por muitos anos (GESCHER *et al.*, 2001; TROSKO *et al.*, 2005).

Mesmo sendo uma das principais causas de morte no mundo, poucos progressos têm sido realizados para a redução da morbidade e mortalidade desta enfermidade (HAIL JR. *et al.*, 2008). Aliado ao tratamento, a prevenção do câncer é um tema que vem sendo bastante abordado. As estratégias incluem evitar a exposição a agentes cancerígenos, a melhora da imunidade do indivíduo, modificação do estilo de vida e a quimioprevenção (principalmente medicamentosa) (MANN & DuBOIS, 2004; HAIL Jr. *et al.*, 2008). Com relação ao tipo de paciente, existem três tipos de prevenção: primária, secundária e terciária. A prevenção primária é aquela focada em indivíduos aparentemente saudáveis. Tem como objetivo prevenir a ocorrência da neoplasia maligna e inclui a inibição da mutação e subsequente iniciação do

processo de carcinogênese. A prevenção secundária é dirigida a pacientes em fase pré-clínica ou inicial do câncer e tem como objetivo a inibição do processo de malignidade de um tumor recém-diagnosticado e benigno. A prevenção terciária é endereçada a pacientes de câncer após seu tratamento e tem como objetivo prevenir a recorrência da doença e inibir a invasão e metástase (De FLORA *et al.*, 2001; De FLORA & FERGUSON, 2005).

Os compostos utilizados no tratamento do câncer exibem acentuada variação em sua estrutura e no seu mecanismo de ação, incluindo agentes alquilantes; análogos antimetabólicos do ácido fólico, das pirimidinas e das purinas; produtos naturais, hormônios e antagonistas hormonais; fármacos que atuam em fases específicas do ciclo celular, além de outros alvos moleculares específicos (Figura 3) (HILAL-DANDAN E BRUNTON, 2015). Além disso, são também incluídas outras modalidades de tratamento, como cirurgia, radioterapia, quimioterapia e imunoterapia (MILLER *et al.*, 2019). Inclusive, uma combinação de cirurgia, rádio e quimioterapia ainda é a padrão de ouro para o tratamento do câncer, e essas abordagens levaram a um aumento de 8 vezes na sobrevivência dos pacientes nos últimos 30 anos (PATUTINA *et al.*, 2009).

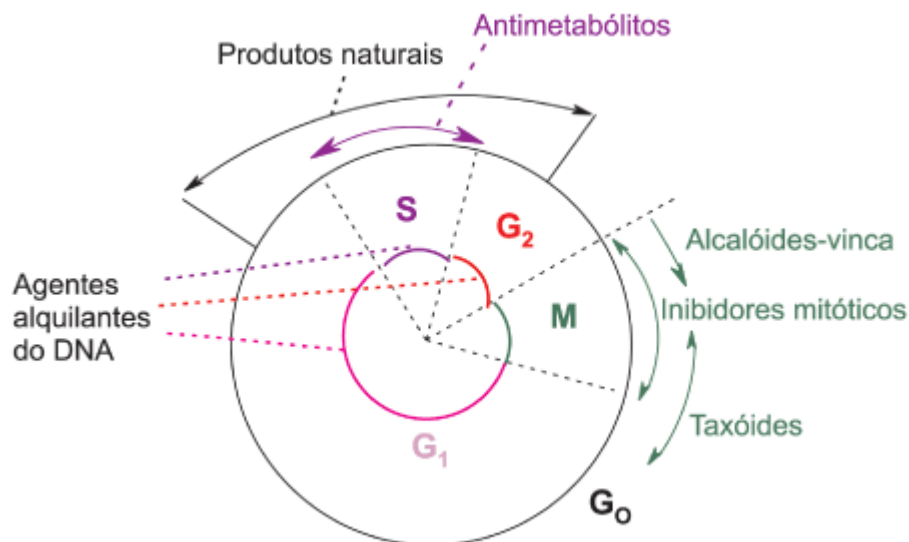


Figura 3: Agentes quimioterápicos antineoplásicos dependendo da fase do ciclo celular. Retirado de Almeida *et al.* (2005).

1.2 Câncer de mama

O câncer de mama (CM) é o câncer mais frequente entre as mulheres, impactando 2,1 milhões de mulheres a cada ano e também causa o maior número de mortes relacionadas ao câncer entre as mulheres. Em 2018, estima-se que 627.000 mulheres morreram de CM - isto é,

aproximadamente 15% de todas as mortes por câncer entre mulheres (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2018). Um dos fatores de risco para o CM é a fertilidade a longo prazo, que ocorre com a menarca em idades precoces e a menopausa em idades avançadas. O uso de hormônios anticoncepcionais e o fato de não ter filhos também estão entre os fatores de risco. Obesidade após a menopausa, uso de hormônioterapia de reposição, inatividade física e consumo de álcool também foram relatados como fatores de risco, além de também haver predisposição genética (TORRE *et al.*, 2015; HARBECK *et al.*, 2019).

O mecanismo exato pelo qual o CM é iniciado ainda é desconhecido; no entanto, muitos esforços estão sendo feitos para caracterizar molecularmente esta doença e delinear sua formação e progressão. A nível molecular, o CM é uma doença heterogênea e algumas características incluem a ativação do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), a ativação de receptores hormonais (receptor de estrogênio – (ER) e receptor de progesterona) e / ou mutações no gene associado ao CM (BRCA 1 e 2) (HARBECK *et al.*, 2019).

A doença pode ser percebida em fases iniciais, na maioria dos casos, por meio dos seguintes sinais e sintomas: Nódulo (caroço), fixo e geralmente indolor, que é a principal manifestação da doença, estando presente em cerca de 90% dos casos quando o câncer é percebido pela própria mulher; pele da mama avermelhada, retraída ou parecida com casca de laranja; alterações no bico do seio (mamilo); pequenos nódulos nas axilas ou no pescoço e saída espontânea de líquido anormal pelos mamilos (INCA, 2019).

O tratamento do CM depende da fase em que a doença se encontra (estadiamento) e do tipo do tumor. Pode incluir cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica (terapia alvo). Quando a doença é diagnosticada no início, o tratamento tem maior potencial curativo. No caso de a doença já possuir metástases (quando o câncer se espalhou para outros órgãos), o tratamento busca prolongar a sobrevivência e melhorar a qualidade de vida (INCA, 2019).

1.3 Câncer de próstata

O câncer de próstata (CP) é a segunda neoplasia maligna mais frequente (após o câncer de pulmão) em homens em todo o mundo, contando 1.276.106 novos casos e causando 358.989 mortes (3,8% de todas as mortes causadas por câncer em homens) em 2018 (BRAY *et al.* 2018; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2019). Além disso, esta enfermidade é a quinta principal causa de morte no mundo (RAWLA, 2019). Os fatores de risco já conhecidos para o

acometimento do CP são idade avançada, etnia, fatores genéticos, histórico familiar e alimentação (BOSTWICK *et al.* 2004; DAGNELIE *et al.*, 2004; PIENTA e ESPER, 1993).

A patogênese das neoplasias prostáticas tem sido associada à ação dos androgênios e a seu receptor nuclear específico, embora os mecanismos moleculares que envolvem os processos de proliferação, diferenciação e apoptose não estejam bem estabelecidos, assim como os mecanismos de transformação neoplásica e carcinogênese. Co-ativadores e co-repressores podem também contribuir para a carcinogênese prostática, ligando-se diretamente aos receptores nucleares, recrutando proteínas adicionais e interagindo com a maquinaria transcricional para aumentar a transcrição de genes-alvo (BRUM, SPRITZER e BRENTANI, 2005). Dentre alguns genes envolvidos no CP, podemos citar: a Glutathione S transferase P1 (GSTP1); o supressor tumoral PTEN, gene do p53, também conhecido como TP53 (Tumor Protein 53) e o proto-oncogene C-MYC (PORKKA e VISAKORPI, 2004; KNUDSEN e VASIOUKHIN, 2010).

Em sua fase inicial, o câncer da próstata tem evolução silenciosa. Muitos pacientes não apresentam nenhum sintoma ou, quando apresentam, são semelhantes aos do crescimento benigno da próstata (dificuldade de urinar, necessidade de urinar mais vezes durante o dia ou à noite). Na fase avançada, pode provocar dor óssea, sintomas urinários ou, quando mais grave, infecção generalizada ou insuficiência renal. Para a sua detecção, são necessários os exames do toque retal e o exame de sangue para avaliar a dosagem do PSA (antígeno prostático específico) (INCA, 2019).

Para doença localizada (que só atingiu a próstata e não se espalhou para outros órgãos), cirurgia, radioterapia e até mesmo observação vigilante (em algumas situações especiais) podem ser oferecidos. Para doença localmente avançada, radioterapia ou cirurgia em combinação com tratamento hormonal têm sido utilizados. Para doença metastática (quando o tumor já se espalhou para outras partes do corpo), o tratamento mais indicado é a terapia hormonal (INCA, 2019).

1.4 Aspectos Gerais da soja

A soja, *Glycine max* (L.), é uma planta de origem asiática pertencente à família Fabaceae (figura 4). As primeiras citações do grão aparecem no período entre 2883 e 2838 AC, na China, quando a soja era considerada um grão sagrado, ao lado do arroz, do trigo, da cevada e do milho (EMBRAPA, 2019). Em 1712, o botânico alemão Engelbert Kaempher, após ter passado no Japão durante os anos de 1691 e 1692, demonstrou aos europeus as possibilidades

do uso da soja na alimentação, baseando-se nas experiências japonesas. No continente americano, a primeira referência data de 1804, quando foi relatado o seu comportamento no Estado de Pensilvânia, USA. No Brasil, foi introduzida em 1882 no Estado da Bahia por Gustavo D'utra (EMBRAPA, 1987).



Figura 4: Grão de soja (*Glycine max* (L.)) junto à sua leguminosa (Retirado de <https://www.diariodosc campos.com.br/noticia/regiao-produz-maior-parte-da-soja-paranaense>. Acesso em 19/11/2019).

Os maiores produtores mundiais de soja são EUA, Brasil, Argentina, China e Índia, com volumes de produção mundial de 35%, 28%, 17%, 4% e 3%, respectivamente (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS, 2017). Cerca de 7% da produção mundial destina-se diretamente à alimentação humana e ao desenvolvimento de sementes. Os 93% restantes são usados como ração animal na forma de farelo ou concentrado proteico (MAGNONI, 2002). Nos países ocidentais, a soja foi introduzida cerca de cem anos atrás e, recentemente, são usadas principalmente para a produção de alimentos substitutos (RIZZO E BARONI, 2018).

Existem vários alimentos de soja, alimentos tradicionais asiáticos (fermentados ou não) e produtos de nova geração, como leite de soja, edamame, tofu, queijo de soja, missô, molho de soja (tamari, shoyu), tempeh, natto, sufu, yuba, farinha de soja, proteína da soja isolada (SPI) e análogos de carne também chamados de Proteína Vegetal Texturizada (RIZZO e BARONI, 2018). O processamento de alimentos pode perturbar dramaticamente a composição dos produtos de soja, alterando o conteúdo de nutrientes e antinutrientes; além disso, também podem ocorrer compostos artificiais do processamento (ANDERSON e WOLF, 1995; FRIEDMAN, 2003). Por exemplo, já foi mostrado que alimentos de soja altamente processados podem perder até 80% de seu conteúdo de isoflavona (MURPHY *et al.*, 2002).

1.5 As Isoflavonas da soja

Os isoflavonoides são um subgrupo grande e muito distinto de flavonoides, que são estruturalmente caracterizados por um esqueleto de carbono C6-C3-C6 (Figura 5) (PANCHE, DIWAN e CHANDRA, 2016; STOPER *et al.*; 2005). De acordo com a sua divisão, os flavonoides nos quais o anel B está ligado na posição 3 do anel C são chamados isoflavonas. Aqueles nos quais o anel B está ligado na posição 4 são chamados de neoflavonoides, enquanto aqueles nos quais o anel B está ligado na posição 2 podem ser subdivididos em vários subgrupos com base nas características estruturais do anel C. Esses subgrupos são: flavonas, flavonóis, flavanonas, flavanonóis, flavanóis ou catequinas, antocianinas e chalconas (PANCHE, DIWAN e CHANDRA, 2016).

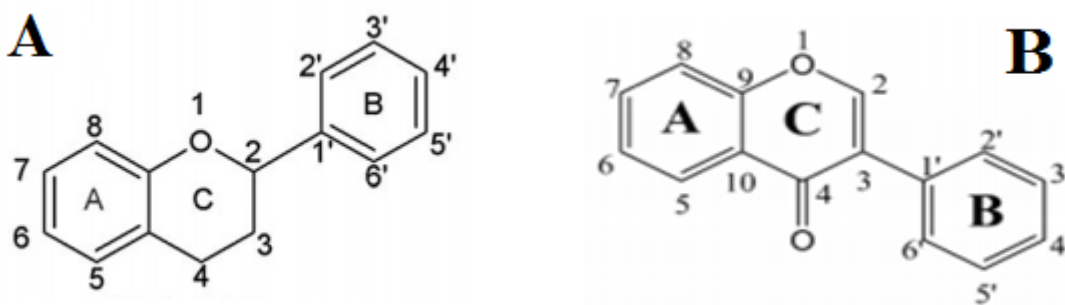


Figura 5 – Na imagem (A) vemos o esqueleto básico dos flavonoides. Em (B) observamos a estrutura dos isoflavonoides. Adaptado de (PANCHE, DIWAN e CHANDRA, 2016; PANDEY *et al.*, 2014).

Os isoflavonóides são encontrados principalmente na soja e em outras plantas leguminosas (PANCHE, DIWAN e CHANDRA, 2016). As isoflavonas da soja (IS) foram encontradas pela primeira vez no grão da soja há mais de 65 anos com o isolamento da genistina a partir do extrato metanólico do grão (WALTER, 1941). A composição e as concentrações de isoflavonas em uma cultivar de soja são determinadas por seus antecedentes genéticos, crescimento e condições ambientais (TEPAVCEVIĆ *et al.*, 2010; GUTIERREZ-GONZALEZ *et al.*, 2009; LOZOVAYA *et al.*, 2005).

As IS ocorrem principalmente na forma de glicosídeo (MURPHY *et al.*, 2002). A fermentação da soja durante o processamento ou digestão intestinal quebra a ligação glicosídica pelas enzimas β -glucosidases dos microorganismos iniciantes usados nas transformações alimentares ou das cepas microbianas da microbiota intestinal após a ingestão (RIZZO E

BARONI, 2018). A quebra das ligações glicosídicas gera as formas agliconas, que são as formas biologicamente ativas devido a sua absorção no trato intestinal (figura 6) (MURPHY *et al.*, 2002; NAKAJIMA *et al.*, 2005; MURPHY *et al.*, 1999; YAMABE *et al.*, 2007; OTIENO *et al.*, 2007; CEDERROTH & NEF, 2009). Além das bactérias da microbiota, as agliconas também podem ser metabolizadas pelas enzimas do citocromo P-450 (CYP17, CYP1A1, CYP1A2, CYP1A4, CYP1B6, CYP1C9) por reações de dehidrogenação, hidroxilação ou O-demetilação (CREMOUX *et al.*, 2010). No metabolismo de fase II (conjugação) das isoflavonas ocorre o aumento de sua excreção urinária. Nesta etapa temos a ação de enzimas como catecol-O-metiltransferases (COMT), sulfotransferases (SULTs) e β -glucuronidasas (CREMOUX *et al.*, 2010). As principais formas agliconas são a daidzeína (DZ), genisteína (GEN) e gliciteína, com três possibilidades de formas glicosídicas: β -D-glicosídeo, 6''-O-malonil-glicosídeo e 6''-O-acetil-glicosídeo. No entanto, estão principalmente presentes naturalmente na sua forma β -D-glicosídeo como genistina, daidzina, glicitina (MIADOKOVA, 2009).

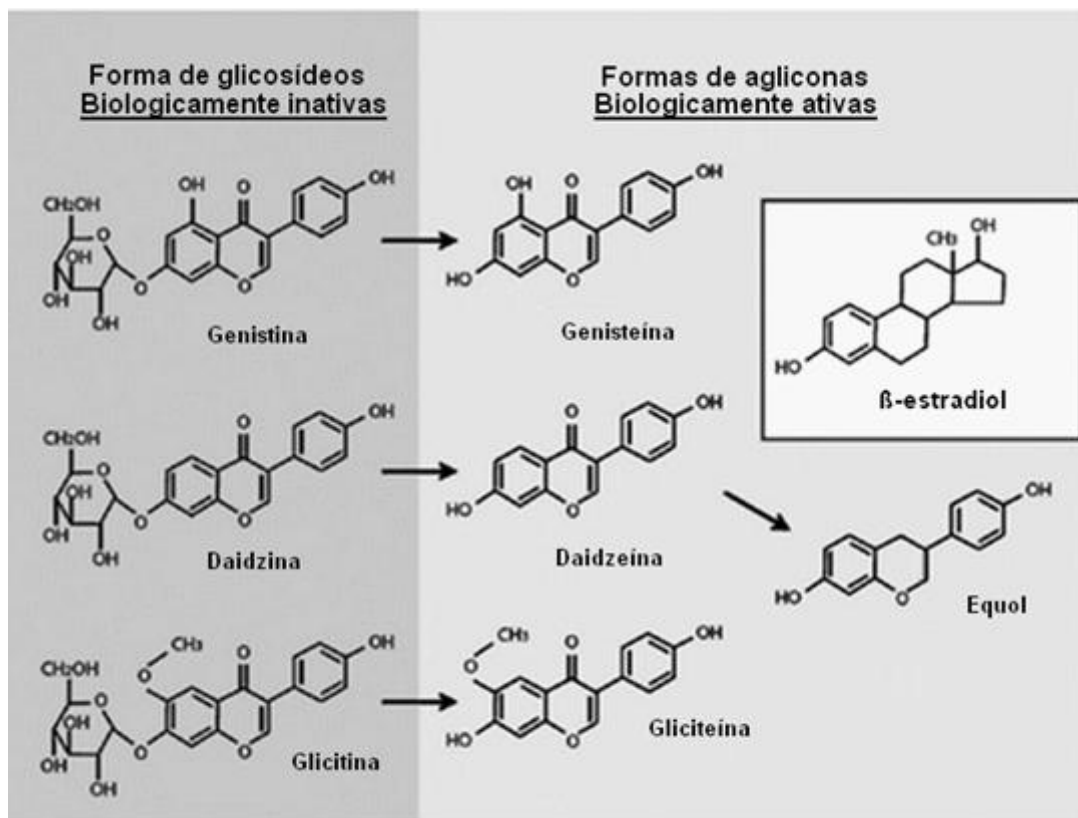


Figura 6: Estrutura dos isoflavonoides da soja e o 17β -estradiol (E2). Adaptado de Cederroth e Nef (2009)

As IS são também conhecidas como fitoestrogênios. São compostos difenólicos que são estrutural ou funcionalmente semelhantes aos estrógenos endógenos e exibem interações

agonísticas e antagonísticas com os receptores de estrogênicos α e β (ER α e ER β) (WANG *et al.*, 2008; PABICH e MATERSKA, 2019). A atividade biológica é parcialmente atribuída às semelhanças estruturais com o estrogênio fisiologicamente primário, o 17 β -estradiol (E2) (figura 7 e 8) (MIADOKOVA, 2009). Entretanto, as isoflavonas tem baixa potência estrogênica comparada ao estradiol (MESSINA, 2016). A distribuição dos receptores ER α e ER β depende dos tipos de tecido. Os tecidos reprodutivos, especialmente os do útero e da mama, são abundantes de receptores de estrogênio. O E2 mostra o mesmo nível de afinidade para os receptores ER α e ER β , enquanto as isoflavonas mostram uma maior afinidade para os receptores ER β (PABICH e MATERSKA, 2019). A terapia de reposição hormonal com as isoflavonas ganhou muitos adeptos, pois acredita-se que possua menos riscos que a terapia com reposição de hormônios sintéticos que pode ocasionar um aumento do risco de câncer, doenças cardiovasculares e tromboembolismo (MANSON *et al.*, 2003; WUTTKE *et al.*, 2007). Porém, ainda não se sabe se as isoflavonas são benéficas ou malélicas, devido a variações nos estudos realizados até hoje e digna ainda de bastante discussão (WUTTKE *et al.*, 2007).

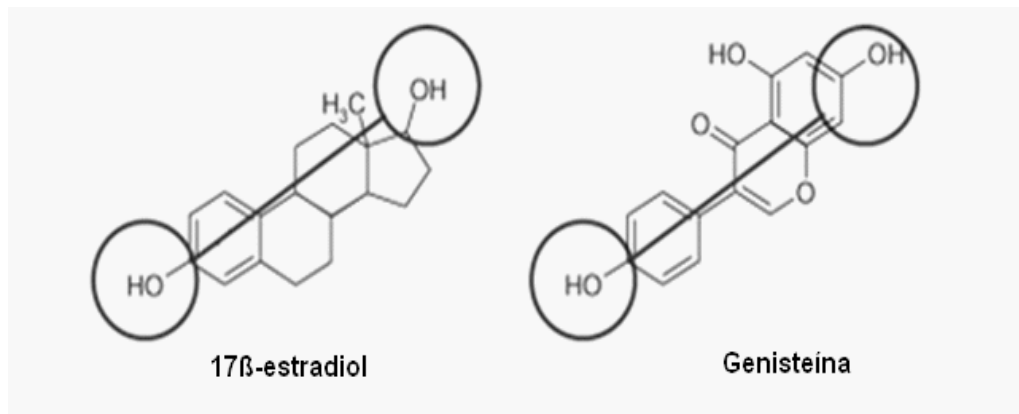


Figura 7: A semelhança estrutural do E2 e a GEN explica a ação estrogênica da isoflavona. Tanto o estradiol quanto a GEN têm anéis aromáticos com um grupo OH na posição C3 e outro grupo OH a uma distância idêntica do anterior. Isso permite a ligação de E2 e GEN (e de muitos outros fitoestrógenos) ao domínio de ligação ao ligante dos ERs. Adaptado de (WUTTKE *et al.*, 2007).

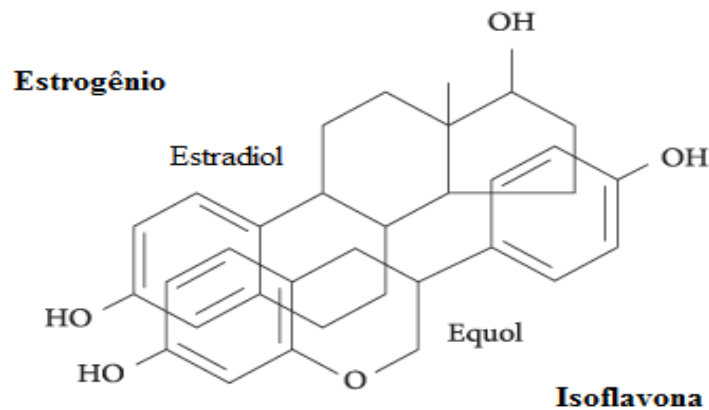


Figura 8: Imagens sobrepostas comparando a estrutura do estradiol com o Equol (isoflavona). Adaptado de FROTA, MATIAS e ARÊAS (2010).

A genisteína (5,7,4'-trihidroxiisoflavona) e a DZ (7,4'-dihidroxiisoflavona), e a gliciteína (7,4'-dihidroxi-6-metoxisoflavona) apresentam-se em uma proporção de 58:37:5, respectivamente (ZAHEER e AKHTAR, 2015). Por apresentarem propriedades agonistas e antagonistas com o ER, são também classificadas como moduladores seletivos do ER ou SERMs (da sigla em inglês para Selective Estrogen Receptor Modulators), termo cunhado no início da década de 1990 (NILSSON *et al.*, 2011). Os estrógenos, naturais ou sintéticos, variam no nível e na maneira como agem sobre os ERs, dependendo do tecido e da fase de desenvolvimento do indivíduo (infantil, adulta, pré- ou pós-menopausa, no caso das mulheres) (OSENI *et al.*, 2008). Essa atividade diferencial dos fitoestrógenos e demais SERMs é, em parte, resultado do perfil de proteínas co-ativadoras e co-repressoras presentes na célula. Sabe-se agora que cada ligante do ER induz mudanças conformacionais únicas que influenciam o recrutamento desses co-reguladores e conseqüentemente sua interação com os genes-alvo (MANAS *et al.*, 2004).

1.6 O Consumo da soja

O consumo da soja e de seus produtos variam entre os países no mundo. O destaque fica para as populações asiáticas, onde a soja é o vegetal mais popular, sendo a faixa recomendada de 20 a 50 g de soja por dia (ABDELRAZEK *et al.*, 2019; ANDERSON *et al.*, 1999). Estima-se que os asiáticos ingerem cerca de 30 mg de isoflavonas por dia, enquanto os ocidentais consomem 1 mg diariamente (COS *et al.*, 2003). O grande consumo nas regiões asiáticas

depende de vários alimentos asiáticos tradicionais que usam o grão de soja como ingrediente principal (CHEN *et al.*, 1999; WAKAI *et al.*, 1999; KIM e KWON, 2001; SHU *et al.*, 2001; HO *et al.*, 2000). Nos países ocidentais, o consumo é bem menos popular (figura 9) (PABICH e MATERSKA, 2019). Entretanto, na última década, o consumo de alimentos de soja nesses países aumentou com o aumento do estilo de vida vegetariano e a percepção saudável da ingestão de soja (HUANG *et al.*, 2016).

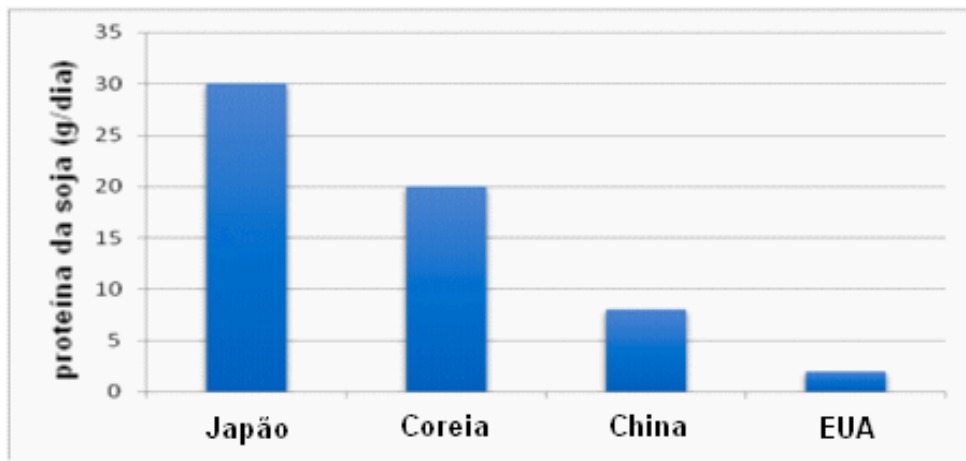


Figura 9: Consumo de soja por diferentes populações. Adaptado de PABICH e MATERSKA, 2019.

O consumo total de gramas, proteína de soja ou isoflavona de soja pode ser usado como índice de consumo de soja, devido à relevância das frações de proteína e isoflavona e à relativa variabilidade nos alimentos de soja (RIZZO E BARONI, 2018). O grão da soja, a proteína da soja isolada, o tofu, o leite de soja e os produtos fermentados, como missô, natto, tempeh e molho de soja, são a fonte dietética mais considerável de isoflavonas na nutrição humana (HO *et al.*, 2002; REINLI E BLOCK, 1996). Na farinha de soja, as concentrações totais de isoflavona variam de 60 a 265 mg por 100 g, o tofu pode conter entre 5,1 e 64 mg por 100 g de isoflavonas totais, leite de soja 1,3–21 mg por 100 g, tempeh 6,9–63 mg por 100 g, molho de soja 0,1-2,3 mg por 100 g (BHAGWAT, HAYTOWITZ e WASSWA-KINTU, 2017) missô 23-126 mg por 100 g (BHAGWAT, HAYTOWITZ e WASSWA-KINTU, 2017; LIGGINS *et al.*, 2000) e natto 20-124 mg por 100 g (SETCHELL e COLE, 2003; FRANKE *et al.* 1999).

Enquanto alguns alimentos podem ajudar a proteger o corpo contra a doença, outros podem aumentar o risco de desenvolver câncer. Uma dieta rica em alimentos in natura, em especial os de origem vegetal, ou minimamente processados, como frutas, legumes, verduras,

cereais integrais, feijões e outras leguminosas, e pobre em alimentos ultraprocessados, como aqueles prontos para consumir ou aquecer e bebidas açucaradas, é capaz de prevenir o surgimento da doença (INCA, 2019). Um dos alimentos mais estudados para o tratamento do câncer é a soja. Pesquisas sugerem que a presença de fitoquímicos na soja faz dela um alimento funcional capaz de atuar na prevenção dos sintomas da menopausa, enquanto outros estudos afirmam que o consumo da soja ajuda a evitar o desenvolvimento de alguns tipos de tumores, como o de próstata, de mama e do trato urinário (THAM *et al.*, 1998; ZHOU *et al.*, 1999; DO *et al.*, 2007; WOOD *et al.*, 2006; SU *et al.*, 2000). Os efeitos benéficos da soja sobre a saúde humana são atribuídos, principalmente, à presença das isoflavonas.

Porém, as controvérsias em torno da soja emergiram a partir do levantamento das contra-indicações ao consumo regular da soja não-fermentada (AZEVEDO, 2011). Estudos apontam que tal consumo causa determinados distúrbios alimentares, como interferência na absorção de minerais (exemplos: ferro e zinco), inibição da tripsina, acúmulo de cálculos renais e alergenicidade, sendo desaconselhado a ingestão desse tipo de soja (HURRELL *et al.*, 1992; SOLOMON *et al.*, 1982; ANDERSON E WOLF, 1995; MASSEY *et al.*, 2001; VAN SICKLE *et al.*, 1985; AZEVEDO, 2011). Além disso, estudos também mostram que o consumo da soja pode estar associado a uma maior incidência de CM e próstata (DEES *et al.*, 1997; NISHIO *et al.*, 2007; REGER *et al.*, 2017).

Muitos estudos têm sido conduzidos nas últimas décadas para estabelecer os benefícios e/ou malefícios do consumo da soja, com muitos trabalhos mostrando a sua influência no câncer. Como as IS se assemelham ao estrogênio, muitas dessas pesquisas são direcionadas para os cânceres de mama e de próstata. Atualmente, existe um debate muito grande se os fitoestrogênios da soja causam ou não câncer. Diante da inconclusividade, a indústria de alimentos seleciona os estudos que lhe convêm para estimular as vendas e sensibilizar especialistas da área da saúde (AZEVEDO, 2011). Assim sendo, este trabalho busca como foco principal responder se a soja e suas isoflavonas propiciam ou não o desenvolvimento de neoplasias, com foco principal para a mama e próstata.

2 OBJETIVO

Realizar um levantamento na literatura científica para avaliar diferentes atividades das isoflavonas da soja em modelos *in vivo* e *in vitro* e relacionar com alguns mecanismos já encontrados para assim poder determinar se esses fitoestrogênios tem propriedades cancerígenas ou anticancerígenas na mama e na próstata.

3 METODOLOGIA:

Este trabalho foi desenvolvido a partir de um levantamento bibliográfico de artigos publicados no período de 2013 a 2018 usando as seguintes bases de dados: Pubmed, Scopus e ScienceDirect.

Para a busca na literatura foi utilizada as palavras-chaves, em inglês, [“soy isoflavone” AND “cancer”], sendo que em cada base foi selecionado o intervalo de pesquisa dos últimos 5 anos, buscando artigos de pesquisa que envolvem ensaios pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* (em animais) e ensaios clínicos (com seres humanos). Depois de selecionados, os artigos foram lidos integralmente e as informações foram compiladas na forma de monografia e comparadas, a fim de estabelecer se as IS podem causar ou não o CM e o CP.

4 RESULTADOS:

No Pubmed foram encontrados 69 artigos usando as palavras chave; no Scopus 66 e no ScienceDirect, 271 trabalhos. Com a revisão da literatura, foram selecionados 41 artigos que atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos nessa revisão. Desses artigos, 31 são referentes a estudos em células e os outros 10 são em modelos de roedores e humanos. Os trabalhos *in vitro* representaram a maioria (21 sobre CM e 7 sobre CP), sendo dispostos em tabelas. Foram encontrados efeitos na proliferação celular, na apoptose, na expressão de supressores tumorais e de genes que causam tumores, na expressão de CYPs e P-gp, na alteração do volume tumoral, entre outras atividades.

4.1 Efeito das isoflavonas em células de Câncer de Mama

A tabela 01 apresenta a descrição das ações das IS em células de CM. Os resultados se encontram abaixo, separados por ordem alfabética de autor e por ano.

Tabela 01 – Ação das IS no CM em modelos *in vitro* (continua até a página 34)

Concentração de IS e outras substâncias	Objetivo do Estudo	Principais Resultados	Autores
(0-1000 µg.mL ⁻¹) de exsudatos de eixos embrionários (EMB) e cotilédones (COT). OS EMB apresentam (682 µg de isoflavona/exsudato seco), os COTs (101µg.g ⁻¹) e as sementes (33µg.g ⁻¹) por 72hs. SNP a 100 mmol/L. Tempo de exposição: 72hs	Avaliar o efeito na viabilidade celular de células MCF-7 quando as mesmas são expostas aos EMB e aos COT da soja tratados com nitroprussiato de sódio (SNP)	<ul style="list-style-type: none"> - 500 µg.mL⁻¹ de exsudatos de EMB e COTs provocou aumento de aproximadamente 20% da proliferação. - Concentrações mais elevadas desses exsudatos geraram uma diminuição da proliferação celular. - As células expostas a exsudatos de EMB não tratados com SNP e COTs não tratados mostrou um ligeiro aumento de viabilidade dose-dependente. - Para ambos os exsudatos, o efeito máximo observado na viabilidade foi em torno de 15% após a exposição das células a 1000 µg/mL. 	Ferreira <i>et al.</i> (2013)
DZ e R- e S-equol a (0-50 µM). Tempo de exposição: 48hs	Estudar os efeitos da DZ, R- e S-equol na invasão de células de CM humano MDA-MB-231 e os efeitos destes compostos na expressão de Matriz metaloproteinases (MMP) / inibidores teciduais (IT) ao nível de mRNA	<ul style="list-style-type: none"> -Após 48 horas de exposição aos compostos testados, a invasão foi reduzida em 45%, 62% e 60% por 50µM de DZ, R-equol e S-equol, respectivamente. -A expressão de MMP-2 sofreu <i>downregulation</i> após o tratamento com 50 µM de DZ (redução superior a 40 %), de R-equol (redução superior a 20%) e de S-equol (redução superior a 20%). 	Magee <i>et al.</i> (2013)

GEN (20 nM e 2 µM) Tempo de exposição: 24hs	Avaliar a ação da GEN na regulação da expressão do supressor tumoral PTEN em células MCF-7	- A GEN nas duas doses examinadas, aumentou significativamente os níveis de transcrição da PTEN e a localização nuclear sendo de 2 (20 nM) e 5 vezes (2µM) em comparação às células do grupo controle.	Pabona <i>et al.</i> (2013)
GEN (0-100 µM) TAM (0,1 µM) LET (0,1 µM) Tempo de exposição:48 h	Estudar a ação da GEN junto ao Tamoxifeno (TAM) e ao Letrozol (LET), um modulador do ER e um inibidor de aromatase, respectivamente, em células de CM MCF-7/H295R para efeitos na esteroidogênese e proliferação celular.	- A GEN (3µM) aumentou os níveis de estrogênio na monocultura H295R. - Os níveis de estrogênio diminuíram na co-cultura H295R/MCF-7 com a GEN - Os grupos GEN + LET e GEN + TAM reduziram a proliferação celular em cerca de 30 e 50%, respectivamente, quando comparados ao grupo controle.	Van Duursen <i>et al.</i> (2013)
Exposição por 72 h a diferentes concentrações de equol (0,01 µM – 50 µM). Equol (1-20 µM) por 24 h, equol (1 µM) para exposições curtas (15-120 min) ou longas (3-24h). Wortmanina (0-20 µM).	Determinar se a via de sinalização do fosfatidilinositol-3-quinase (PIK3)/Akt está envolvida na atividade estrogênica induzida por equol em células MCF-7 ER+ e MDA-MB-231 ER-.	- Nas células MCF-7, o equol estimulou proliferação celular em concentrações baixas (< 10 µM). O ápice foi a 1 µM. - Nas células MDA-MB-231, o equol diminuiu a proliferação também de maneira dose-dependente. - O equol aumenta a fosforilação de Akt, com pico máximo até 3h nas células MCF-7 - A Wortmanina (5 a 20 µM) (inibidor de PI3K) reduziu o <i>upregulation</i> da expressão de mRNA de pS2 (gene alvo do ERα) induzida por equol de uma maneira dose dependente	Liu <i>et al.</i> (2014)

<p>GEN (0,01 – 100 μM) Tempo de exposição: 24, 48 e 72 hs</p>	<p>Avaliar a atividade da GEN na proliferação, na apoptose e na expressão gênica relacionada à apoptose em células MCF-7</p>	<p>- Concentrações de 1,0 a 100 μM de GEN diminuíram a proliferação celular em aproximadamente 40% quando comparadas à células não tratadas.</p> <p>- A GEN induziu apoptose precoce em 10% da população de células, necrose em 12% e apoptose tardia na maioria das células, totalizando 27% das células mortas.</p> <p>- Aumento de três vezes da relação BAX / Bcl-2 (um gene pró e antiapoptótico, respectivamente) e uma importante redução de 20 vezes do gene antiapoptótico survivina.</p>	<p>Prietsch <i>et al.</i> (2014)</p>
<p>GEN (0,1 – 100 μM) Tempo de exposição: 24 e 48 h</p>	<p>Avaliar a citotoxicidade, indução de apoptose e alterações em genes relacionados à apoptose pela GEN em células tumorais MCF-7 e em células não tumorais HB4a.</p>	<p>- GEN a 100 μM foi citotóxica para as células MCF-7 após 24h. GEN a 50 e 100 μM durante 48 h induziu citotoxicidade em HB4a e MCF-7.</p> <p>- \downarrow da expressão de BCL-x1 em células HB4a em frente ao tratamento com GEN 10 μM (-1,85) e em células MCF-7 com o tratamento com GEN 25 μM (-1.546).</p> <p>- A expressão gênica das caspases 3 e 7 foi muito semelhante às encontradas no controle das células HB4a e MCF-7.</p> <p>- A GEN a 10 e 25 μM não foi capaz de induzir apoptose.</p>	<p>Tsuboy <i>et al.</i> (2014)</p>

(R, S) equol (0 ou 25 μ M). Tempo de exposição: 24 h	Avaliaram se o equol regula a viabilidade de células de CM MDA-MB-435 (ER -) e Hs578t (ER -) e iniciação à síntese proteica via c-Myc e eIF4G (fatores elevados no cancer). O c-Myc é intensificador de eIF4G.	<ul style="list-style-type: none"> - O equol causa <i>upregulation</i> de c-Myc, independente do eIF4G. - A expressão proteica de eIF4GI e ciclina D também sofreu <i>downregulation</i> em células silenciadas de c-Myc. - Na linhagem celular Hs578t, a expressão proteica de eIF4GI, ciclina D e Bcl-XI sofreu <i>downregulation</i> após o <i>knockdown</i> de c-Myc, enquanto a expressão da catenina p120 permaneceu inalterada. - Aumento de 1,4–1,7 vezes na viabilidade celular em resposta a 25 μM de equol nas células MDA-MB-435 e Hs578t, apesar do silenciamento de eIF4GI. - O silenciamento de c-Myc reduziu a viabilidade de células MDA-MB-435 em 50-80% em células tratadas com equol quando comparadas ao controle (0,1% DMSO). 	De la Parra <i>et al.</i> (2015)
DZ (0,1 a 500 μ M) ou DOX (0,1 a 1000 nM) Tempo de exposição: 24hs	Testar a citotoxicidade da DZ e da Doxorubicina (DOX) em células MCF-7	<ul style="list-style-type: none"> - Os resultados mostraram que a combinação das duas não melhora a inibição do crescimento das células. - Os dados indicam que há uma interação antagonista entre DZ e DOX. 	Farjadian <i>et al.</i> (2015)

GEN e E2 (0-10 ¹⁰ pM). Tempo de exposição: 24h	Avaliar os efeitos proliferativos das IS (agliconas e glicuronídeos) em células de CM humano T47D-wt em comparação com o E2.	<ul style="list-style-type: none"> -Baixas concentrações dos compostos conseguiram reduzir a proliferação comparada ao grupo controle (DMSO). -Em concentrações mais altas, a proliferação aumenta de maneira dose – dependente. - Baixas concentrações de IS reduziram a proliferação mais do que E2 - Em altas concentrações a proliferação máxima induzida pelas agliconas é maior que a de E2 	Islam <i>et al.</i> (2015)
DZ (3 e 10 µM) Tempo de exposição: 24, 48 e 72 h	Avaliar a indução dos proto-oncogenes BRF1 e BRF2 em células de CM MCF-7 e MDA-MB-231 tratadas com DZ.	<ul style="list-style-type: none"> - A indução da proteína BRF2 em células MCF-7 é de 2,4 vezes com DZ a 3 µM e 4,2 vezes com DZ à 10 µM. - Nenhuma alteração significativa nos níveis de BRF2 foi detectada com células MDA-MB-231. - A DZ à 10 µM diminuiu significativamente a metilação de 4 sítios de restrição no promotor de BRF2 em células MCF-7. - A DZ à 10 µM teve um efeito mínimo no estado de metilação de vários locais de restrição dentro do promotor de BRF1. 	Koo <i>et al.</i> (2015)
GEN (5 ou 25 µM) e 1 µM (DMBA), um potente indutor de CYP1B1: Tempo de exposição: 24hs	Avaliar os efeitos da GEN e do 7, 12 – Dimetilbenz[a]antraceno (DMBA) na expressão gênica da CYP1B1, e na proliferação de células MCF-7.	<ul style="list-style-type: none"> - A GEN + DMBA ↑ significativamente os níveis mRNA da CYP1B1 comparando-se com o DMBA sozinho. - A GEN (5 µM) ↑ a proliferação a partir do segundo dia de cultura, em comparação com o grupo controle (DMSO). 	Wei <i>et al.</i> (2015)

GEN (0-50 μ M). Tempo de exposição: 48hs	Avaliar os efeitos da GEN na viabilidade de células de CM, à saber: MCF-7 (tipo luminal não metastático A), MDA-MB- 435 (tipo HER2) e Hs578t (basocelulares) e na expressão de miR-155, um novo Micro-RNA oncogênico	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ significativa na viabilidade das células MDA-MB-435 e Hs578t (50 a 60%) à 10 a 25 μM de GEN. - ↓ da viabilidade celular de Hs578t em resposta à GEN permaneceu linear até 50 μM. - GEN (1-5 μM) reduziu significativamente a expressão de miR-155 em células MDA-MB-435 em aproximadamente 1,8 vezes. - Uma downregulation estatisticamente significativa de miR-155 pela GEN nas células Hs578t permaneceu constante nas concentrações de 1, 5 e 25 μM. - MCF-7 ER (+) não demonstrou alterações significativas nos níveis de miR-155 em resposta à GEN. Diferente das células ER(-). 	De la Parra <i>et al.</i> (2016)
GEN 40 μ M. Tempo de exposição: 0, 3 e 24hs	Apresentar evidências em nível fosfoproteômico de que a GEN é capaz de inibir o crescimento de células de câncer de mama triplo-negativas (CMTN).	<ul style="list-style-type: none"> -Proteínas envolvidas no ciclo celular, mitose, replicação do DNA e divisão celular foram significativamente enriquecidas em fosfoproteínas reguladas pela GEN. - 8 proteínas críticas para a replicação do DNA foram reguladas pela GEN em células MDA-MB-231. - Os genes BRCA1 e RAP80 (UIMC1) foram hiperfosforilados pela GEN em 3 h de tratamento. 	Fang <i>et al.</i> (2016)

<p>Extratos (10nM) TAM (200 – 800 nM). Tempo de exposição: 2 semanas</p>	<p>Determinar os efeitos pró e antiestrogênicos em células MCF-7 de extratos totais de isoflavona de um subconjunto de 54 cultivares de soja cultivados comercialmente.</p>	<p>- 51 extratos aumentaram o crescimento celular indicando atividade agonística do ER. - Os extratos das cultivares 23, 27 e 33 tiveram o maior efeito promotor de crescimento (3,81, 2,59 e 4,64 vezes relativamente). - Três cultivares (25, 29 e 54) reduziram ligeiramente o crescimento de células MCF-7 (0,85, 0,82 e 0,91 vezes, respectivamente). - Os extratos das cultivares 23, 27 e 33 tratados com TAM reverteram os efeitos inibidores do crescimento feitos pelo TAM isolado, inclusive na maior concentração</p>	<p>Johnson <i>et al.</i> (2016)</p>
<p>GEN (0-1000 µM) por 48hs. Uso de MK571 (inibidor de ABCC1) e FTC (inibidor de ABCG2). Tempo de exposição: 48 h</p>	<p>Avaliar a capacidade da GEN em induzir o efluxo de fármacos antitumorais da mama DOX e metilxantrona (MTX) – em células MCF-7 e MDA-MDB-231 para verificar a indução de transportadores ABC</p>	<p>- A GEN (10 µM, 48 h) ↑ o efluxo de DOX (+ 55%) nas células MCF-7 - MK571 não aboliu o aumento da capacidade de efluxo em células MCF-7 pré-tratadas com GEN. - O FTC inibiu o aumento no efluxo de DOX em células MCF-7 pré-tratadas com GEN. - A GEN (10 µM, 48 h) causou um ↑ 136% do efluxo de MXR em células MCF-7 que não foi inibido pelo MK571. - 1 µM de GEN ↓ o efluxo de DOX em -38% nas células MDA-MDB-231 - Células MDA-MDB-231 tratadas com 1 µM de GEN e com MK571 inibiram o efluxo de MXR (-43%) em relação às células controle.</p>	<p>Rigalli <i>et al.</i> (2016)</p>

<p>GEN (0 – 60 μM). Tempo de exposição: 48 h</p>	<p>A investigação do papel do inibidor cancerígeno de proteína fosfatase 2A (CIP2A) em células de CM MCF-7, MCF-7-caspase-3 (MCF-7-C3) e T47D tratadas com GEN</p>	<p>- Os níveis de CIP2A em cada linhagem celular foram reprimidos (principalmente a 30 e 60 μM) (\downarrow de caspase-3 total). - A GEN também induziu a inibição da proliferação celular e a parada do ciclo celular na fase G0 / G1. - A apoptose induzida pela GEN em células MCF-7-C3 e T47D (as duas expressam CIP2A) foi significativamente diminuída em comparação com as células MCF-7-C3 e T47D, que não expressam CIP2A.</p>	<p>Zhao <i>et al.</i> (2016)</p>
<p>DZ (5 μM). Tempo de exposição: 48 h</p>	<p>Avaliar o efeito da DZ, R-equol e S-equol na expressão e atividade da glicoproteína P (P-gp), das proteínas associadas à resistência a múltiplas drogas (MRP1) e (MRP2) e de transportadores ABC em células de CM MCF-7 e MDA-MB-231</p>	<p>- Indução significativa na expressão da MRP2 (+ 56%) em células MCF-7 e redução na expressão de MRP1 (- 59%) pela DZ em células MDA-MB-231. - R-equol ou S-equol não alterou a expressão da proteína P-gp, MRP1 ou MRP2 - Downregulation do mRNA de ABCC2 (- 22%) em células MCF-7 - Downregulation da expressão de mRNA de ABCC1 pela DZ (- 34%) em células MDA-MB-231</p>	<p>Rigalli <i>et al.</i>, (2017)</p>

<p>GEN (0-20 μM) controle + para a inibição de AhR: flavona sintética α-NF (2 μM), visto que nas células UACC-3199 esta flavona induz a expressão do BRCA-1 e do Reα. Tempo de exposição: 72hs</p>	<p>Estudaram a regulação do gene supressor de tumor BRCA1 pela GEN nas células de CM MCF-7 ERα + e UACC-3199 ERα-, com o receptor de hidrocarboneto aromático (AhR)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - GEN 10 e 20 μM induziu a expressão de BRCA-1 em aproximadamente 0,4 vezes. - O tratamento das células UACC-3199 por 72 h com E2 e GEN (1 e 10 μM) ou αNF (2 μM) reduziu a proliferação celular em ~50% e ~20%, respectivamente. - Os efeitos antiproliferativos de GEN (10 μM) e α-NF (2 μM) aumentaram para ~70% e ~50%, respectivamente, em combinação com E2 	<p>Romagnolo <i>et al.</i> (2017)</p>
<p>Combinação: Centchroman (CC) (5 e 10 μM) e a DZ (25 e 50 μM) Separadamente: DZ (0-200 μM) CC (0-30 μM). Tempo de exposição: 24 e 48 h</p>	<p>Avaliação da combinação de DZ e ormeloxifeno (Centchroman) (CC) nas linhagens de células cancerígenas MCF-7 e MDA MB-231. Comparação com células não cancerígenas MCF-10a</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 31 e 36% da população de células sub G0 / G1 foram obtidas das células MCF-7 e MDA MB-231, respectivamente, sugerindo indução de apoptose por CC mais DZ. - CC mais DZ \downarrow a expressão de proteína anti-apoptótica Bcl-xL em células MDA-MB-231. - A combinação \uparrow significativamente a expressão de caspase-9 em ambas as células e caspase-7 células MCF-7 e -3 em MDA MB-23 - As duas substâncias combinadas \downarrow a viabilidade das duas linhagens cancerígenas de maneira dose-dependente. - a DZ isolada (200 μM) diminuiu a viabilidade das células cancerígenas (> 40%). 	<p>Kaushik <i>et al.</i> (2018)</p>

PAL (200 nM) + LET (10 nM) e 100 nM ZEN ou 1 mM GEN	Avaliar se os xenoestrogênios alimentares GEN e Zearalenona (ZEN) alteram o metabolismo celular induzido pela terapia combinada de CM MCF-7 ER+ e T47D ER+ com Palbociclibe (PAL) e LET	A proliferação de ambas as células foi significativamente reduzida após exposição a PAL + LET, em comparação com células não tratadas. - A coadministração de PAL + LET com qualquer um dos dois xenoestrogênios GEN ou ZEN restaurou a proliferação celular a níveis comparáveis aos das células não tratadas. - Efeito inibitório do tratamento medicamentoso combinado é antagonizado pela GEN e pela ZEN, estimulando assim a via mTOR.	Warth <i>et al.</i> (2018)
---	---	---	----------------------------

4.2 Efeito das Isoflavonas sobre o Câncer de Mama (*in vivo*)

Hejazi *et al.* (2015) examinaram os prováveis efeitos do extrato de IS no volume tumoral e na taxa de sobrevivência frente ao reagente quimioterapêutico clássico docetaxel (DOCE) em modelo de CM de camundongos 4T1. Quando o volume do tumor atingiu cerca de 50-100 mm³, os camundongos foram divididos aleatoriamente em quatro grupos (15 por grupo): o grupo controle, o grupo extrato dietético de isoflavonas de soja (IS), o grupo de injeção intravenosa (10mg/kg) de DOCE e o grupo de combinação de extrato dietético de isoflavonas de soja e injeção de DOCE (DOCE + IS). Para grupos que foram tratados com extrato de IS, 100 mg desse extrato foram adicionados à dieta. Com esta suplementação a concentração de isoflavonas seria de aproximadamente 0,5 mol / µl em sangue murino, de acordo com Lindahl *et al.* (2011), o que equivale ao nível de consumo de soja entre as mulheres em suas dietas (JU *et al.*, 2001). As médias dos volumes tumorais nos grupos controle, IS, DOCE e DOCE + IS foram 221, 235, 166 e 148 mm³, respectivamente. Na análise de sobrevivência, os tempos médios de sobrevida nos grupos controle, IS, DOCE e DOCE + IS foram 33,3, 34,7, 38 e 40,4, respectivamente. Enquanto tempo de vida não se diferenciou significativamente entre os grupos, o grupo DOCE + IS teve a mais longa vida útil entre os grupos.

Em outro estudo, Hejazi *et al.* (2017) avaliaram os possíveis efeitos dos extratos de isoflavonas de soja (IS) isolados ou em combinação com DOCE na resistência a fármacos, angiogênese e volume tumoral no modelo de tumor de mama de camundongos 4T1. A análise do volume tumoral foi feita de acordo com o estudo anterior (Hejazi *et al.*, 2015) e utilizando os mesmos grupos. As médias dos volumes tumorais nos grupos controle, IS, DOCE e DOCE + IS foram 220, 230, 167 e 140 mm³. Também foram avaliadas a atividade angiogênica, com as expressões de NF-κBp65, VEGFR2 e P-gp. A expressão do gene NF-κBp65 no grupo DOCE + IS foi significativamente menor que a dos grupos DOCE e controle. No entanto, o consumo de extrato de isoflavona de soja isolado no grupo IS não teve efeito significativo na expressão do gene NF-κBp65 quando comparado ao grupo controle. Não foram observadas diferenças significativas nas expressões dos genes VEGFR2 e Pgp entre os grupos estudados. A ingestão do extrato de IS isolada causou uma redução não significativa na expressão da proteína NF-κBp65 em comparação com o grupo controle. A expressão da proteína VEGFR2 no grupo DOCE foi significativamente maior do que a dos grupos DOCE + IS e IS. Não houve diferenças significativas na expressão da proteína Pgp entre os grupos estudados.

Um estudo pré-clínico com ratos fêmeas Sprague-Dawley foi conduzido por Zhang *et al.* (2017), onde comparou-se os efeitos da exposição à GEN ao longo da vida, que mimetizam

a ingestão de soja por mulheres asiáticas, com ingestão de GEN começando na idade adulta (imitando a ingestão de alimentos de soja entre algumas mulheres ocidentais), ou ingestão que começou durante o tratamento com TAM. O consumo de GEN por toda a vida (10,9 semanas) atrasou significativamente a tumorigênese mamária, quando comparado com ratos controle que nunca consumiram GEN (7,9 semanas). Nenhuma diferença significativa foi observada entre os outros grupos (um grupo consumiu GEN apenas na vida adulta e o outro no período pré-puberdade). A análise de sobrevivência revelou que a incidência cumulativa de tumores no grupo que consumiu GEN ao longo da vida foi, significativamente, menor do que nos ratos controle. Como a maioria dos animais em cada grupo desenvolveu tumores mamários, a incidência tumoral no final do estudo não se diferenciou entre os grupos. As respostas (R) ao TAM em um grupo histórico de referência não tratado com GEN foram observadas entre 54% dos tumores tratados com TAM (Hilakivi-Clarke L, *et al.* 2016). Taxas de resposta semelhantes foram observadas em ratos que consumiram GEN durante a pré-puberdade (56%) ou ao longo da vida (52%). Estes dois grupos exibiram uma maior porcentagem de tumores parcialmente respondedores (PR); tumores que pararam de crescer com a exposição ao TAM, 21% e 24%, respectivamente, em comparação com o grupo controle (8%). Conseqüentemente, a resistência “*de novo*” (que nunca responderam ao tratamento) ao TAM foi significativamente menor nos grupos pré-puberal (23%) e GEN ao longo da vida (24%) do que no grupo controle (38%). Em comparação, os tumores exibiram uma menor resposta em ratos que começaram a consumir GEN durante o tratamento com TAM (R = 33%) ou como adultos (R = 38%) quando comparados com os animais controle, grupo ingestão de GEN durante a vida ou o grupo que consumiu GEN durante a pré-puberdade e o grupo tratamento com TAM. No grupo adulto que consumiu GEN, 21% dos tumores exibiram um PR, e assim a resistência “*de novo*” não foi aumentada neste grupo. A resistência “*de novo*” em ratos que começaram a consumir GEN durante o tratamento com TAM foi significativamente maior do que nos grupos de pré-puberdade e ao longo da vida. Os tumores que exibiram uma resposta e eram indetectáveis por pelo menos 6 semanas, mas depois voltaram a crescer no mesmo local para atingir $\geq 1,4$ cm de diâmetro, foram caracterizados como tumores recorrentes com resistência adquirida ao TAM. Os grupos pré-puberal (taxa de recorrência de 11%) e a ingestão de GEN durante a vida (recidiva de 18%) diminuíram o risco de recorrência do tumor, quando comparados com ratos que começaram a consumir a GEN junto com o TAM (33% de recorrência). O risco de recorrência foi menor nos ratos que iniciaram a ingestão de GEN quando adultos (7% de recorrência, comparado com o grupo de referência).

Ma *et al.* (2014) examinaram os efeitos do equol na formação de tumores mamários pós-menopausa e compararam os seus efeitos anti-tumorais na mama com as das isoflavonas de soja. Foram produzidos modelos de ratos na pós-menopausa por ovariectomia bilateral, como também induziram tumores nesses animais usando DMBA. 24 horas após a ovariectomia, esses ratos foram divididos em oito grupos diferentes, com 15 animais em cada grupo e receberam uma das dietas testadas correspondentes:

- dieta AIN-93G modificada (grupo controle, GC);
- dieta AIN-93G modificada com 100 mg / kg de isoflavonas de soja (baixo grupo isoflavona, BI);
- dieta AIN-93G modificada com 500 mg / kg de isoflavonas de soja (grupo isoflavona média, MI);
- dieta AIN-93G modificada com 1000 mg / kg de isoflavonas de soja (elevado grupo isoflavona, EI);
- dieta AIN-93G modificada com 100 mg / kg de equol (grupo equol baixo, BE);
- dieta AIN-93G modificada com 200 mg / kg de equol (grupo equol médio, ME);
- dieta AIN-93G modificada com 400 mg / kg de equol (grupo equol elevado, EE);
- dieta AIN-93G modificada com 2,5 mg / kg de stilbestrol (grupo estrogênio, EG).

Na semana 24 após a administração do DMBA, foram observadas as seguintes incidências tumorais:

Tabela 02 – Prevalência de tumores mamários induzidos por DMBA em 8 grupos (adaptada)

Grupos	Nº de ratos	Incidência de tumor por rato (%)	Nº médio de tumor por rato	Tamanho médio dos tumores (cm ³)	Período médio de latência (semana)
GC	15	60,0	4,2	4,54	10,12
GE	15	73,3	4,9	4,32	9,83
EI	15	0	0	0	0
MI	15	13,3	0,8	5,23	15,24
BI	15	13,3	0,8	4,54	14,83
EE	15	0	0	0	0
ME	15	0	0	0	0
BE	15	6,7	0,2	4,54	17

Através da tabela, observa-se que altas concentrações de isoflavonas e de equol não alteraram os parâmetros tumorais. Não foram observadas diferenças significativas no tamanho médio dos tumores entre esses grupos. Os grupos MI, BI e BE exibiram incidências de tumores significativamente menores em comparação com o GC e o GE. O grupo BE apresentou incidências de tumores significativamente menores do que os grupos BI e MI. Além disso, o número médio de tumor por rato nos grupos MI, BI e BE foi significativamente menor do que no GC e no EG. O número médio de tumores por rato no grupo BE foi significativamente menor do que nos grupos MI e BI. Não foram observadas diferenças significativas na incidência tumoral e no número médio de tumores por rato entre os três grupos de tratamento com isoflavonas. A incidência tumoral, o número médio de tumores por rato e o período latente médio do grupo GE foram comparáveis aos do GC.

Já no estudo de Atkinson *et al.* (2016), o objetivo foi de examinar as associações entre o equol, o CM e de condições fibrocísticas da mama (CFM) e se a concentração plasmática desta isoflavona estaria inversamente associada ao risco da doença. Um total de 266.064 mulheres (com idades entre 30-64 anos) que eram funcionárias ou aposentados do Shanghai Textile Industrial Bureau (STIB) foram inscritas no processo de auto-exame da mama (AEM) entre outubro de 1989 e outubro de 1991 e seguido para o desenvolvimento de doença benigna e maligna da mama até 31 de julho de 2000. Resumidamente, as participantes deste estudo foram de dois estudos caso-controle de condições de mama benignas e malignas que foram realizadas sequencialmente entre setembro de 1995 a agosto de 1997 e entre setembro de 1997 e julho de 2000. Parte dessas mulheres foram entrevistadas e foram coletados dados demográficos, histórico médico e fatores de risco de CM conhecidos e suspeitos. Por fim, foram colhidas amostras de sangue dessas mulheres e posterior análise por fluorimunoensaio do plasma para identificar o equol e assim quantificá-lo. As mulheres não receberam um teste de soja antes da coleta do sangue, de modo que a versão modificada de Setchell e Cole (2006) foi aplicada para avaliar a produção de equol em relação ao risco de CM e CFM. Setchell e Cole mostraram que equol sérico > 20 nmol / L distinguiu produtores de equol de não produtores, e a concentração mais baixa de DZ sérica (após exposição à soja) foi de 16 nmol / L. Os controles foram selecionados entre mulheres não afetadas no coorte de AEM e foram combinados por frequência aos casos em idade. Dos 1070 controles elegíveis, 1027 tiveram uma amostra de sangue extraída na entrevista para análise. A concentração média geométrica de equol plasmático entre os controles, as mulheres com casos de CFM e de CM, e também por faixa etária, está mostrada na tabela abaixo:

Tabela 03: Concentração plasmática de equol entre os controles, mulheres com CFM e com CM, por idade (adaptada)

	Controles		Casos de CFM		Casos de CM	
	Nº	Média geométrica (IC 95%)	Nº	Média geométrica (IC 95%)	Nº	Média geométrica (IC 95%)
Todas as idades	1027	6,87 nmol/L	443	5,45 nmol/L	269	5,59 nmol/L
Idades ≤ 39	13	7,83 nmol/L	57	5,02 nmol/L	9	2,88 nmol/L
40 – 44	457	6,81 nmol/L	198	5,31 nmol/L	75	6,41 nmol/L
45 – 49	215	5,79 nmol/L	117	5,71 nmol/L	56	4,68 nmol/L
50 – 59	121	6,39 nmol/L	28	4,02 nmol/L	40	4,65 nmol/L
Idade ≥ 60	221	8,53 nmol/L	43	7,41 nmol/L	89	6,46 nmol/L

Além disso, entre os controles, as concentrações de equol variaram de abaixo do limite de quantificação (LQ), que é de 0,66 nmol/L, a 395 nmol / L e 77,5% tiveram concentrações menores que 20 nmol / L. Entre os casos de CM, as concentrações de equol variaram de abaixo do LQ a 236 (82,9% tinham concentrações < 20 nmol / L) e entre as mulheres com CFM, a concentração de equol variou de abaixo do LQ a 373 nmol / L (81,7% tinham concentrações < 20 nmol / L)

Möller *et al.* (2016) investigaram se a exposição nutricional a uma dieta enriquecida com IS, desde a concepção até a idade adulta, afeta a carcinogênese induzida por E2 na glândula mamária de ratos. Ratos ACI/SegHsd reprodutores foram alocados aleatoriamente para receber a dieta controle ou enriquecida com IS antes do acasalamento. As grávidas foram mantidas em regime alimentar estabelecido durante toda a gestação e no período de lactação. As crias do sexo feminino foram mantidas sob o mesmo regime alimentar estabelecido pelas mães. Seis animais descendentes foram sacrificados em PND 21 (pré-puberdade), PND 50 (puberdade), PND 81 (adolescência) e PND 97 (idade adulta jovem). O maior número de brotos terminais (BTs) foi observado no PND 50, com 35,0 BTs para o grupo que recebeu IS e 44,5 BTs por glândula mamária (MG) para o grupo controle. Consequentemente, o PND 50 foi designado como o momento no qual iniciar o tratamento com E2. Resumidamente, os descendentes femininos foram divididos aleatoriamente em dois grupos de tratamento diferentes (n = 10 / grupo) e foram mantidos na dieta recebida desde a concepção. Um grupo foi implantado com

dois tubos silásticos contendo 4 mg de E2 no PND 45 e no PND 175, enquanto o segundo grupo foi implantado com tubos silásticos vazios nos mesmos momentos. Os ratos foram eutanasiados quando os tumores mamários atingiram mais de 2 cm² de tamanho, quando os animais apresentavam perda de peso corporal extrema (ou outros sinais de mau estado de saúde), ou no final do período experimental no PND 285. Os tumores mamários apenas se formaram nos ratos que foram implantados com tubos de silicone que liberam E2. Nos animais que receberam uma dieta rica em IS durante toda a sua vida, o primeiro tumor foi palpável após 20 semanas. Em comparação, o primeiro tumor palpável nos ratos em que foi administrado a dieta controle isenta de IS foi desenvolvida após 25 semanas. A maioria dos tumores exibia características morfológicas clássicas dos carcinomas ductais mamários. Áreas necróticas também foram observadas (21%). Na necropsia, não havia tumores benignos ou lesões macroscopicamente visíveis nos linfonodos regionais ou nos pulmões, sugestivos de metástases. Foi observada uma incidência de 50% de tumores palpáveis após 26 semanas, em comparação com as 31 semanas nos ratos que receberam a dieta rica em IS *versus* a dieta sem IS. A diferença no tempo para a aparição do tumor foi altamente significativa. As incidências finais cumulativas de tumor mamário no final de 36 semanas foram 60 e 80% para os grupos com dieta ricos em IS e livre de IS, respectivamente. Embora a incidência final de tumores palpáveis tenha sido pouco reduzida nos animais que receberam a dieta rica em IS, a multiplicidade do tumor foi reduzida em 56% neste grupo em comparação com os controles. No entanto, os tumores que cresceram no grupo com dieta rica em IS atingiram um tamanho maior do que os tumores que cresceram no grupo dieta livre de IS.

No estudo de Virk-Baker *et al.* (2015), foi hipotetizado que a prevalência de CM, hiperplasia ductal e patologia geral da mama seriam mais baixas em mulheres que produzem S(-)equol em comparação com as mulheres na pós-menopausa que não são produtoras. Esta hipótese foi testada usando um desenho de estudo transversal. As dietas usuais dos participantes foram suplementadas com uma barra de soja por dia (160 mg de IS por barra), por três dias consecutivos. A análise da urina de 143 mulheres revelou 25 (17,5%) como produtores de S – (-) equol. Não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre o status de produção de S – (-) equol e a patologia geral da mama, hiperplasia ductal ou CM. No entanto, a ingestão média de isoflavonas na dieta foi muito menor (0,3 mg / dia) do que em estudos anteriores. Dado que a quantidade de S – (-) equol produzido no intestino depende da quantidade de exposição à DZ, a baixa ingestão de soja juntamente com menor prevalência do status de produção de S – (-) equol na população do estudo favorece associações nulas.

A determinação dos efeitos de comprimidos de soja dados diariamente *versus* placebo por 12 meses, usando a densidade de ressonância magnética e a densidade mamográfica (DM) como medidas da densidade do tecido mamário foram avaliadas por Wu *et al.* (2015) em um grupo randomizado e em pacientes que tiveram histórico de CM. A área de base da mama, área densa e a DM% não se diferenciaram entre os grupos soja (n = 44) e placebo (n = 41). Após 12 meses de intervenção, a área de densidade mamária aumentou no grupo de soja, diminuiu no grupo placebo, mas as mudanças na área de densidade mamária não se diferenciaram entre os dois grupos. As razões da DM% ($DM = 100 \times DM/ATM$, sendo ATM = área total da mama) no mês 12 até a linha de base diminuíram tanto na soja (0,95) quanto no placebo (0,87), mas não houve diferença significativa nas alterações na DM% entre os dois grupos. Padrões comparáveis de resultados foram observados quando se repetiram essas análises restritas aos participantes que tinham histórico de CM (29 de soja e 29 de placebo). Área de base da mama, área densa e DM% não se diferenciaram entre os grupos de soja e placebo. A DM% diminuiu, mas não significativamente nos grupos de soja e placebo, e as diferenças nas mudanças não se diferenciaram entre os dois grupos. O volume tumoral da mama (VTM), volume tecidual fibroglandular (VTF) e a VTF% ($100 \times VTF/VTM$) foram comparados antes e após 12 meses de intervenção nos grupos de soja (n = 44) e placebo (n = 41). Os níveis basais de VTM e VTF% não diferiram entre os grupos de tratamento, mas o VTF basal foi menor na soja do que no grupo placebo. Após 12 meses de intervenção, declínios estatisticamente não significativos na VTF% foram observados no grupo de soja (0,90) e no grupo placebo (0,92). Essas mudanças na VTF% não diferem entre os grupos soja e placebo. As análises entre os participantes que tinham histórico de CM (29 de soja, 29 de placebo) foram realizadas. Reduções de VTF% (0,84) foram observadas no grupo de soja e no grupo placebo (0,90). Entretanto, essas diferenças não foram significativamente diferentes.

O estudo de Wang *et al.* (2014) tinha como objetivo revelar os aspectos genéticos e dietéticos determinantes do fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1 (IGF-1) e a proteína de ligação ao IGF(BP)-3 (IGFBP-3) em uma população de mulheres chinesas com 40 anos ou mais (n = 143). Dentro do sistema IGF, o IGF-1 e sua principal proteína de ligação, IGFBP-3, são duas moléculas-chave para a proliferação, diferenciação e apoptose celular, de acordo com Pollak *et al.* (2004). Além da regulação do crescimento celular normal, os sistemas IGF têm sido implicados na carcinogênese (Khandwala *et al.*, 2000). Além disso, foi observado que para as mulheres com idade < 50 anos, aquelas com baixa ingestão de isoflavonas de soja e pelo menos um alelo G variante para o IGF-1 apresentaram os maiores níveis de IGF-1 circulante (média geométrica: 195 [37, 1021] $\mu\text{g/L}$). Mulheres que tiveram alto consumo de

soja na dieta ou eram homozigotas para o principal alelo C tinham níveis significativamente mais baixos de IGF-1 circulante (média geométrica: 160 [34, 753] $\mu\text{g} / \text{L}$ e 167 [38, 723] $\mu\text{g} / \text{L}$, respectivamente). As mulheres que tiveram tanto a ingestão de soja e eram homozigotas para o principal alelo C tinham os menores níveis de IGF-1 circulante (média geométrica: 120 [38, 378] $\mu\text{g} / \text{L}$). Quanto à combinação de genótipos de IGFBP-3 e ingestão de isoflavona de soja, foram encontrados níveis mais altos de IGFBP-3 em mulheres com baixa ingestão de soja (grupos 1 e 2 com média geométrica: 1832 [503, 6671] $\mu\text{g} / \text{L}$ e 2014 [613, 6613] $\mu\text{g} / \text{L}$, respectivamente) do que aquelas mulheres com alto consumo de soja (grupos 3 e 4 com média geométricas: 1654 [663,4124] $\mu\text{g} / \text{L}$ e 1735 [641, 4696] $\mu\text{g} / \text{L}$, respectivamente)), mas estas diferenças parecem ser impulsionadas principalmente pela ingestão de soja, como o efeito global da dieta e genética não foi significativa.

Wang *et al.* (2016) conduziram outro estudo, sendo este um caso-controle ($n = 544$ mulheres, sendo 277 casos e 277 controles) para identificar as interações gene-ambiente de IGF-1 rs1520220, IGFBP-3 rs2854744, índice de massa corporal (IMC) e ingestão de IS no risco de CM; como também estimar os efeitos dessas interações. Com o menor percentual de casos (41,4%), o subgrupo com $\text{IMC} < 24\text{kg} / \text{m}^2$, $\text{IS} < 9,85\text{mg} / \text{dia}$ e o genótipo IGFBP-3 rs2854744CC + CA foi tratado como referência. Comparado com o subgrupo de referência, o risco de CM foi significativamente maior para aqueles com o genótipo IGFBP-3 rs2854744AA, $\text{IMC} < 24\text{kg} / \text{m}^2$ e $\text{IS} < 9,85\text{mg} / \text{dia}$ (OR: 1,95; 1,03-3,69), e para aqueles com $\text{IMC} \geq 24\text{kg} / \text{m}^2$, $\text{IS} < 9,85\text{mg} / \text{dia}$ e genótipo IGFBP-3 rs2854744 (OR = 2,13; 1,00 – 4,51). Já nos resultados para mulheres na pós-menopausa, verificou-se que também se dividiu inicialmente no IMC, e o grupo de referência foi aquele com $\text{IMC} < 24\text{kg} / \text{m}^2$ e $\text{IS} \geq 9.85$ e o genótipo IGFBP-3 rs2854744. Comparado com a referência, o risco de CM para aqueles com $\text{IMC} \geq 24\text{kg} / \text{m}^2$ foi maior, e o risco foi ainda maior nos subgrupos com $\text{IMC} \geq 24\text{kg} / \text{m}^2$, $\text{IS} < 9,85\text{mg} / \text{dia}$, e também $\text{IS} < 9,85\text{mg} / \text{dia}$ e o genótipo IGFBP-3 rs2854744AA. Assim sendo, os resultados mostram que ter o genótipo IGFBP-3 rs2854744AA, $\text{IMC} \geq 24\text{kg} / \text{m}^2$ e $\text{IS} < 9,85\text{mg} / \text{dia}$ pode aumentar sinergicamente o risco de CM da mulher, particularmente entre mulheres na pós-menopausa.

4.3 Efeito das isoflavonas em células de Câncer de Próstata

A tabela 04 aborda a ação sobre a ação das IS em células de CP. Os resultados se encontram abaixo e também separados por ordem alfabética e por ano.

Tabela 04 – Ação das IS no CP em modelos *in vitro* (continua até a página 44)

Concentração de IS e outras substâncias	Objetivo do Estudo	Principais Resultados	Autores
GEN (25 µM). Tempo de exposição: 4 dias	Observar o efeito da GEN em regular o micro-RNA miR-34a (supressor tumoral) e o oncogene HOTAIR em células de CP: DU145 e PC3	<ul style="list-style-type: none"> - A proliferação celular foi ↓ pelo tratamento com GEN nas duas linhagens. - A GEN induziu significativamente a apoptose de células DU145 (+ 40% comparado ao controle, sem GEN). - A GEN causou a parada do ciclo celular na fase G2 / M em ambas as células. - ↓ da expressão de HOTAIR no tratamento com a GEN (redução de 30 a 40% comparado às células controles). - ↑ expressão de miR-34a com o tratamento com GEN em células DU145 (1,36 vezes). 	Chiyomaru <i>et al.</i> (2013)
biochanina-A (20-100 µM) TRAIL (50-100 ng / mL) Tempo de exposição: 48 h	Testar os efeitos apoptóticos e citotóxicos do ligante indutor de apoptose relacionado ao fator de necrose tumoral (TRAIL) em combinação com a isoflavona da soja biochanina-A em células de CP sensíveis a hormônios (LNCaP) e refratárias a hormônios (DU145)	<ul style="list-style-type: none"> - O tratamento com Biochanina-A resultou em 1,6% - 12,7% de morte das células LNCaP e nas células DU145 5,3% - 19,9% de morte. - A isoflavona induziu 3,8% - 12,8% de apoptose nas células LNCaP e 4,9% - 21,2% apoptose nas células DU145. - O tratamento combinado da isoflavona com TRAIL nas células cancerígenas ↑ a porcentagem de morte celular para 61,8% - 76,3% em células LNCaP e 41,5% - 57,6% em células DU145 	Szliszka <i>et al.</i> (2013)

GEN (0,5 a 10 $\mu\text{mol} / \text{L}$) Tempo de exposição: 24, 48 e 72 h	Avaliar o efeito da GEN nos níveis de expressão do ER- β e na expressão de proteínas nas células de CP (LNCaP, LAPC-4 e PC-3).	<ul style="list-style-type: none"> - Os níveis de mRNA do ER-β e de proteína foram aumentados em 70% e 50%, respectivamente, em células LNCaP com 1 $\mu\text{mol} / \text{L}$ de GEN. À 10 $\mu\text{mol} / \text{L}$ de GEN, o aumento foi de 97% para o mRNA do ER-β. - Nas células LAPC-4, a expressão proteica do ER- β foi aumentada em 83% em resposta a 1 $\mu\text{mol} / \text{L}$ de GEN. - Nas células PC-3, a GEN não causou alterações significativas 	Mahmoud <i>et al.</i> (2015)
GEN (40 μM). Tempo de exposição: 7 dias	Avaliar a ação da GEN na expressão de mIR-200c, um MicroRNA que é responsável por suprimir tumores, sendo a avaliação conduzida em células de CP PC3	- Em células PC3 tratadas com GEN a 40 μM , a expressão de mIR-200c foi aumentada em cerca de 100 % comparado ao grupo controle, sem a isoflavona.	Lynch <i>et al.</i> (2016)
GEN (2,7x10 ⁻² mg / ml) do DLS (concentração total de aglicona, 0,79 mg / ml). E2 (2,7x10 ⁻⁷ mg / ml). Tempo de exposição: 5 dias	Avaliar os efeitos do extrato de digestão do leite de soja (DLS) na progressão do CP por meio do (ER- β) nas células humanas de CP LNCaP	<ul style="list-style-type: none"> - A viabilidade celular foi significativamente aumentada em 45% após o tratamento com E2, em comparação com o tratamento com o veículo. - GEN e o DLS reduziram a viabilidade celular em 73,2% e 74,8%, respectivamente. 	Kang <i>et al.</i> (2016)
GEN 50 μM . Tempo de exposição: 72 h	Avaliou a atividade antiproliferativa da GEN em células de CP PC3(AR-), C4-2(AR+) e 22Rv1(AR+)	- A GEN à 50 μM reduziu o crescimento de células PC3, C4-2 e 22Rv1 em cerca de 40%, sugerindo que ela também inibe o crescimento celular independentemente da sinalização pelo AR	George <i>et al.</i> (2018)

Dong *et al.* (2013) avaliaram os efeitos da DZ, GEN e os efeitos combinados das duas isoflavonas na proliferação e apoptose de células cancerígenas da próstata dependentes de andrógeno no estágio inicial (LNCaP) e células cancerígenas da próstata derivadas de LNCaP metastáticas ósseas (C4-2B).

Tabela 05 – Efeitos das Isoflavonas isoladas ou combinadas na apoptose de células LNCaP e C4-2B

Grupos	Células LNCaP			Células C4-2B		
	Observado	Esperado	Proporção	Observado	Esperado	Proporção
DMSO	0,48			0,59		
DZ 25 μ M	0,50			0,56		
DZ 50 μ M	0,50			0,58		
GEN 25 μ M	0,44			0,45		
GEN 50 μ M	0,56			0,74		
DZ 25 μ M e GEN 25 μ M	0,69	0,46	1,51	0,60	0,42	1,42
DZ 25 μ M e GEN 50 μ M	0,85	0,58	1,47	1,09	0,69	1,58
DZ 50 μ M e GEN 25 μ M	0,64	0,46	1,40	0,76	0,72	1,06
DZ 50 μ M e GEN 50 μ M	0,85	0,56	1,47	1,29	0,72	1,79

Relação = (valor observado / valor esperado). Para os ensaios de apoptose, uma proporção > 1 indica um efeito sinérgico e uma proporção < 1 indica um efeito menor que aditivo. Além disso, a DZ e a GEN exibiram atividades antiproliferativas significativas nas duas linhagens de células, sendo elas dose-dependente. A proliferação de ambas as células diminuiu com concentrações aumentadas das duas isoflavonas. Comparando os efeitos antiproliferativos da DZ e da GEN, a segunda mostrou-se mais efetiva. As células C4-2B foram mais responsivas à DZ do que as células LNCaP.

Tabela 06 – Efeito das IS na proliferação das duas linhagens após 48 h de incubação. As isoflavonas foram comparadas ao DMSO (controle).

Células LNCaP		Células C4-2B	
Grupos	% Proliferação	Grupos	% Proliferação
DMSO	100%	DMSO	100%
DZ 25 µM	89,9%	DZ 25 µM	83,4%
DZ 50 µM	89,5%	DZ 50 µM	68,1%
DZ 100 µM	74,7%	DZ 100 µM	76,9%
DZ 200 µM	68,8%	DZ 200 µM	46,4%
GEN 25 µM	82,4%	GEN 25 µM	72,2%
GEN 50 µM	49,5%	GEN 50 µM	52,3%
GEN 100 µM	41,6%	GEN 100 µM	46,7%
GEN 200 µM	42,6%	GEN 200 µM	46,8%

4.4 Efeito das Isoflavonas sobre o Câncer de Próstata (*in vivo*)

A hipótese de que a soja na dieta pode beneficiar pacientes com CP modulando o equilíbrio de citocinas pró-inflamatórias e células imunossupressoras foi abordada por Lesinski *et al.* (2015). Um ensaio clínico de fase II foi realizado em homens (n = 32) com CP que apresentavam recorrência bioquímica assintomática (aumento de antígeno específico da próstata) sem evidência de doença mensurável em estudos de estadiamento. A maioria dos pacientes (24 de 32 pacientes no total) foram submetidos a prostatectomia radical antes da entrada neste estudo. Foi utilizado um desenho cruzado no qual os homens foram randomizados para receber 2 fatias por dia de um pão de amêndoa com soja ou pão de soja. Este pão contém 34 mg de isoflavonas totais de soja por 50 g de fatia. Eles receberam uma formulação de pão durante 8 semanas (56 dias) após um momento inicial de 2 semanas sem leguminosas. Após um segundo intervalo de 2 semanas, os homens receberam mais 8 semanas da formulação de pão alternativo. As concentrações de 54 citocinas e quimiocinas foram perfiladas no plasma de pacientes obtidos no início do estudo (após o período de 2 semanas) e após 56 dias de intervenção com pão de soja. Alterações significativas foram evidentes quando comparadas as concentrações plasmáticas de mediadores imunológicos solúveis após o consumo de pão de soja, em comparação com os valores basais. Houve reduções significativas no nível de citocinas do tipo TH1 e citocinas associadas as células supressoras derivadas mieloides (CSDM) ao comparar o dia 56 com os valores basais em todos os pacientes. Embora alterações modestas

fossem evidentes no nível de citocinas associadas a TH2, associadas a TH17 e T-regs, esses dados não alcançaram significância estatística. Além disso, a percentagem total de células T-regs CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ e a proporção de células Treg: CD8⁺ foram significativamente reduzidas no dia 56 em comparação com o momento inicial. As porcentagens das CSDM monocíticas também foram significativamente menores nos doentes no dia 56 em comparação com os valores basais. Não foram detectadas diferenças significativas entre os que consomem pão de soja *versus* pão de amêndoa de soja para qualquer um desses resultados. É importante ressaltar que a depleção “*ex vivo*” de células CD33⁺ das células mononucleares do sangue periférico (CMSP) de pacientes representativos melhorou significativamente a proliferação de células T CD4⁺ e CD8⁺ após a estimulação com “esferas” direcionadas a CD3/CD28. Estes dados sustentam o conceito de que as células com um fenótipo CSDM eram na verdade, funcionalmente supressivos.

Bernardo *et al.* (2015) investigaram se a ingestão materna de GEN poderia reverter os efeitos nocivos da exposição *in vitro* ao bisfenol A (BPA) na morfogênese precoce da próstata e, finalmente, a suscetibilidade ao desenvolvimento de lesões prostáticas na idade adulta. O BPA é um produto químico hormonalmente ativo com efeitos deletérios em potencial nos órgãos reprodutivos, incluindo mama e próstata (Bernardo *et al.*, 2015). As ratas Sprague-Dawley foram tratadas através de gavagem com 25 ou 250 mg / kg / dia, respectivamente) peso corporal de BPA ou veículo dimetilsulfóxido (DMSO) do dia gestacional (DG) 10 a DG21. O BPA foi dissolvido em DMSO e solubilizado em óleo de canola (1% do volume final de DMSO) e duas soluções foram preparadas em concentrações finais de 5 µg / mL ou 50 µg / mL de BPA. A primeira solução foi utilizada em mães expostas ao BPA a 25 mg / kg de peso corporal; e a outra solução foi usada em mães expostas ao BPA a 250 µg / kg de peso corporal (Brandt *et al.*, 2014). Nesse período de DG10 a DG21, as mães receberam dieta basal ou dieta basal contendo GEN na concentração de 250 mg / kg de ração e água potável *ad libitum*. Os cinco grupos experimentais (n = 10 mães / grupo) foram os seguintes:

- G1, grupo controle (veículo mais ração basal)
- G2, grupo tratado com BPA 25 (25 µg / kg / dia de BPA mais ração basal)
- G3, grupo tratado com BPA 250 (250 µg / kg / dia de BPA mais ração basal)
- G4, BPA 25 mais o grupo tratado com GEN (25 µg / kg / dia de BPA + ração basal contendo GEN a 250 mg / kg)
- G5, BPA 250 mais o grupo tratado com GEN (250 µg / kg / dia de BPA + de ração basal contendo GEN a 250 mg / kg)

Foi realizada uma avaliação histopatológica no dia pós natal 180 (DPN180) (n = 10 machos / grupo; 1 macho / ninhada) do lobo ventral da próstata (LVP) e o lobo dorsolateral prostático (LDP). Observou-se aumento significativo na incidência de inflamação multifocal no LV dos grupos G2 e G3 quando comparados ao grupo não tratado G1. No entanto, um decréscimo significativo neste parâmetro foi observado nos grupos G4 e G5 em comparação com os respectivos grupos controles G2 e G3. A incidência de hiperplasia reativa no lobo ventral da próstata (LVP) foi significativamente maior nos grupos G2 e G3 do que no grupo não tratado G1. Em contraste, houve redução significativa nesse parâmetro nos grupos G4 e G5 quando comparados aos respectivos grupos controles G2 e G3. Além disso, um aumento significativo na incidência de hiperplasia atípica no LVP foi registrado no grupo G2 em relação ao grupo não tratado G1. Uma redução significativa dessa lesão proliferativa foi observada no grupo G4 em comparação com o respectivo grupo controle G2. Nenhuma diferença na incidência da inflamação focal e hiperplasia funcional foi observada no LVP e no LDP em diferentes grupos experimentais. A neoplasia intraepitelial prostática (NIP) e adenomas ou adenocarcinomas não foram detectados neste protocolo experimental.

No estudo de Jarrard *et al.* (2016) foi avaliado o efeito sobre os níveis de calcitriol e biomarcadores relacionados à vitamina D no tecido prostático, a adição diária de GEN a uma única e grande dose de colecalciferol em pacientes que aguardam prostatectomia radical para CP localizado. O plano de estudo incluiu homens com diagnóstico histológico de CP que foram agendados para prostatectomia radical. Os participantes foram aleatoriamente designados para um dos dois grupos de tratamento: (1) colecalciferol, 200.000 UI no dia 1 mais GEN, 600 mg (G-2535) diariamente ou (2) Colecalciferol placebo no dia um e GEN placebo diariamente por 21-28 dias antes da prostatectomia radical. Os pacientes retornaram à clínica após 2 semanas para avaliação de eventos adversos, laboratórios de segurança e análises de biomarcadores. Na noite anterior à cirurgia, o paciente tomou a dose final do medicamento do estudo e na manhã antes de sua prostatectomia. Aproximadamente doze horas após a última dose do medicamento do estudo foram realizados testes para eventos adversos e avaliações de biomarcadores e o restante dos dados do estudo medicamento / placebo coletados. Dado o pequeno número de pacientes (15 no total, sendo 8 no grupo placebo e 7 Vitamina D + GEN), conclusões limitadas foram obtidas quando comparados os grupos placebo e Vitamina D + GEN (VD + G). Uma tendência para maior coloração TUNEL (indicando aumento de caspase 3, logo, induz apoptose) no núcleo foi encontrada no grupo VD + G nas amostras de tecido de CP. Curiosamente, a expressão do AR no núcleo foi maior no grupo VD + G em relação ao placebo nas amostras de CP, mas não nos tecidos benignos.

4.5 DISCUSSÃO

As IS incluem principalmente GEN, DZ e gliciteína. A maioria dos estudos sobre isoflavonas tem se concentrado principalmente na GEN, que mostra bioatividade significativa na saúde humana (Sarkar e Li, 2004). Sabe-se que as isoflavonas estão principalmente presentes na forma inativa como glicosídeos nas plantas. No intestino, estas formas glicosídicas (como genistina e daidzina) são hidrolisadas por beta-glucosidases bacterianas e convertidos em agliconas bioativas correspondentes (como GEN e DZ) (Coldham *et al.* 2002; Coldham e Sauer, 2001; Kulling, Lehmann e Metzler, 2002). As agliconas são então absorvidas do intestino para o sangue e conjugados principalmente no fígado com glucuronídeos, que são excretados na urina (Kelly *et al.*, 1993). A GEN e a DZ são as principais isoflavonas que foram detectadas no sangue e na urina dos seres humanos (Lampe, 2003). Verificou-se que as formas agliconas são absorvidas mais rapidamente e em quantidades maiores que seus glicosídeos em seres humanos (Izumi *et al.* 2000); portanto, produtos ricos em isoflavonas agliconas podem ser mais eficazes do que produtos ricos em glicosídeos na quimioprevenção do câncer (Sarkar e Li, 2004).

Como as isoflavonas são fenóis heterocíclicos que apresentam estrutura similar e função semelhante aos estrogênios humanos, elas têm sido implicadas em estudos contra o CM e de próstata (Messina *et al.* 1994). Além disso, foi verificado por outros autores que as isoflavonas de soja diminuem não apenas o risco desses tipos de câncer, mas também inibem o crescimento de outros, incluindo de leucemia, linfoma, câncer de pulmão e cabeça e pescoço (Li *et al.*, 1999; Li, Bhuiyan e Sarkar 1999; Lian *et al.*, 1998; Alhasan *et al.*, 1999; Upadhyay *et al.*, 2001; Spinozzi *et al.*, 1994; Constatinou e Huberman, 1995; Davis *et al.*, 1998). Porém, ainda são necessárias investigações experimentais mais aprofundadas, juntamente com ensaios clínicos, para avaliar completamente o valor das isoflavonas na prevenção e / ou tratamento do câncer humano (Sarkar e Li, 2004).

A seguir, serão explicitados alguns mecanismos moleculares sobre os efeitos das IS no crescimento de células cancerígenas, atividade apoptótica, expressão gênica e outras atividades. A maioria dos estudos será focada na GEN, visto que é a isoflavona com mais estudos realizados e aquela com mais mecanismos descritos.

4.6 Genisteína

Devido à sua semelhança estrutural com 17- β estradiol, a GEN (figura 10) demonstrou competir com ela em ensaios de ligação ao ER (Banerjee *et al.*, 2008). Kuiper *et al.* (1998)

relataram que a afinidade de ligação da GEN com o ER- α era de 4% e para ER- β era de 87%, em comparação com o estradiol. Assim, por interação com o ER, a GEN bloqueia a ligação de estrógenos mais potentes ao mesmo tempo e afeta o metabolismo do estrogênio, exercendo um papel potencialmente favorável na prevenção de cânceres relacionados ao hormônio (Banerjee *et al.*, 2008). Esta isoflavona é relativamente hidrofóbica e espera-se que seja absorvida por células sem clivagem prévia e não precisa ser biologicamente ativa para exercer seus efeitos inibitórios no crescimento de células cancerígenas (Banerjee *et al.*, 2008).

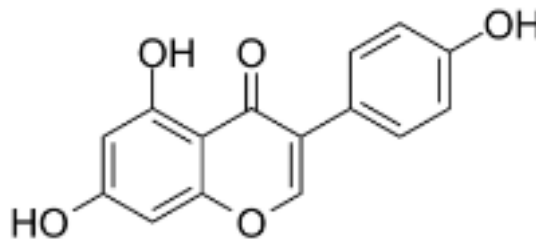


Figura 10: Estrutura química da genisteína (Retirado de <https://www.medchemexpress.com/Genistein.html>. Acesso em 05/12/2019).

A GEN é um inibidor conhecido da proteína-tirosina quinase (PTK), que pode atenuar o crescimento de células cancerígenas inibindo os mecanismos de sinalização mediados por PTK (Akiyama *et al.*, 1987). Além disso, esta isoflavona também inibe a topoisomerase I e II (Okura *et al.*, 1988), 5^a-redutase (Evans, Griffiths e Morton, 1995) e a proteína histidina quinase (Huang *et al.*, 1992), todas as quais podem contribuir para os efeitos antiproliferativos ou pró-apoptóticos da GEN.

Foi demonstrado que a GEN induz uma parada do ciclo celular G2 / M em células de CM, adenocarcinoma gástrico e melanoma (Pagliacci *et al.* 1994; Davis *et al.*, 1994). Mostrou-se também que a GEN induz uma parada do ciclo celular G2 / M em células de CP PC3 e LNCaP; células de câncer de pulmão não pequenas H460 e H322; células de CM MDA-MB-231 e MCF-10CA1a (Davis *et al.*, 1998; Lian *et al.*, 1998).

Resultados contraditórios têm sido demonstrados há muito tempo em estudos de tratamento com GEN em diferentes linhagens de células (Tsuboy *et al.*, 2014). Dependendo do estudo, os efeitos inibitórios da GEN são observados mesmo em baixas concentrações que geralmente foram encontradas como não-citotóxicas e que tiveram efeitos estimulatórios sobre a proliferação de células cancerígenas (Tsuboy *et al.*, 2014). Resultados de Zava e Duwe (1997), por exemplo, revelaram que a GEN tem ações inibitórias no crescimento celular sobre uma

faixa de concentração fisiologicamente alcançável (10 nM-20 μ M) em células de CM MCF-7. O efeito citotóxico de baixas concentrações de GEN (0,01 μ M) também foi relatado por Chen e Anderson (2001) em OVCAR-3 (célula de câncer de ovário). Apesar dessas observações, os efeitos citotóxicos são geralmente encontrados com altas concentrações de isoflavonas, como relatado por Steiner *et al.* (2008) e na maioria dos estudos usando células MCF-7 como modelo experimental, baixas concentrações de extratos de soja ou isoflavonas puras estimularam o crescimento celular, sendo descrito por Wuttke *et al.* (2007). A citotoxicidade e a morte celular por apoptose em altas concentrações de GEN (acima de 30 μ M) foram encontradas em diferentes linhagens celulares: MCF-7 (Pagliacci *et al.*, 1993; Maggiolini *et al.*, 2001; Singletary *et al.*, 2002; Shon *et al.*, 2006); MDA-MB-231 (Shon *et al.*, 2006); HeLa – (Maggiolini *et al.*, 2001); SK-OV-3 (Choi *et al.*, 2007).

Tophkhane *et al.* (2007) e Katdare *et al.* (2002) relataram que a GEN poderia induzir apoptose em uma variedade de células cancerígenas humanas através da ativação da caspase-3 e downregulation de Bcl-2, Bcl-xL e HER-2 / neu. No estudo de Prietsch *et al.* (2014), a GEN induziu morte celular por câncer, preferencialmente por apoptose e progressão da autofagia, sendo especulado que a atividade antitumoral da GEN estava ligada à modulação da expressão de proteínas antiapoptóticas e proapoptóticas incluindo BAX, Bcl-2 e survivina. Ainda neste estudo, foi observado que esta isoflavona promoveu um aumento na relação BAX / Bcl-2 e uma diminuição paralela da survivina antiapoptótica. Estes dados estão de acordo com as evidências reportadas por Gajewski *et al.* (1996) que sugerem que a relação de expressão BAX / Bcl-2 é mais decisiva para o resultado de apoptose do que o nível de expressão de cada membro Bcl-2 isolado. A survivina desempenha um papel essencial na regulação do ciclo celular e da apoptose, e sua expressão diferencial nas células cancerígenas tem sido relacionada ao aumento da malignidade e progressão do tumor (Waligórska-Stachura *et al.*, 2012).

A GEN também apresenta a capacidade de regular os transportadores de drogas. A modulação das proteínas de efluxo pela GEN é possível e foi demonstrada em linhagens celulares de câncer de cólon e fígado, onde a isoflavona aumentou a expressão de ABCB1 e ABBC2 e subsequentemente aumentou a quimiorresistência (Arias *et al.*, 2014; Rigalli *et al.*, 2015). No estudo de Castro e Altenberg (1997), foi observado que a GEN interage com a P-gp e inibe o transporte de medicamentos mediado por esta proteína

O NF- κ B desempenha papéis importantes no controle do crescimento celular, diferenciação, apoptose e resposta ao estresse (Banerjee *et al.*, 2008). O tratamento com GEN pode modular a atividade de ligação ao DNA de NF- κ B em células de CP, mama, cabeça e pescoço e câncer de pâncreas pelo teste de mudança de mobilidade por eletroforese (TMME)

(Li *et al.*, 1999; Davis, Kucuk e Sarkar, 1999; Alhasan, Ensley e Sarkar, 2000). Verificou-se também que a GEN potencializa a atividade antitumoral de agentes quimioterápicos através da regulação de NF- κ B. Verificou-se que a atividade de NF- κ B foi significativamente aumentada pelo tratamento com DOCE, gemcitabina ou cisplatina, e a atividade indutora de NF- κ B desses agentes foi completamente revogada nas células pré-tratadas com GEN (Banerjee *et al.*, 2007; Banerjee *et al.*, 2005; Sarkar e Li, 2006; Mohammad *et al.*, 2006; Li *et al.*, 2004).

Alguns estudos têm verificado que a GEN regula as moléculas na via MAP quinase (MAPK), possibilitando conseqüentemente na ativação de NF- κ B e na sobrevivência celular (Banerjee *et al.*, 2008; Seger e Krebs, 1995; Sebolt-Leopold, 2000). Huang *et al.* (2005) relataram que a GEN inibiu a ativação da p38 MAPK mediada por TGF- β , a metaloproteinase de matriz tipo 2 e a invasão celular em células epiteliais da próstata humana.

A via de sinalização do Akt desempenha um papel crítico no controle do equilíbrio entre sobrevivência celular e apoptose (Tanaka *et al.*, 2002) e evidências sugerem que esta via do Akt também regula a via do NF- κ B através da fosforilação e ativação de moléculas da via do próprio NF- κ B (Romashkova e Makarov, 1999; Ozes *et al.*, 1999). Além disso, a ativação descontrolada da via PI3K / Akt contribui para o desenvolvimento e progressão do CM (Sabine *et al.*, 2010). Stoica *et al.* (2003) demonstraram que a GEN exerceu efeito inibitório na ativação de Akt induzida por estradiol em células MCF-7. El Touny e Banerjee (2007) mostraram que a ação quimiopreventiva da GEN *in vivo* é mediada através do Akt-GSK-3 β que sinaliza efetores posteriores retardando a progressão do câncer.

As propriedades anticancerígenas da GEN foram relatadas na regulação da expressão do miRNA (micro-RNA) (Parker *et al.*, 2009), uma classe de RNA curto (de 18 a 25 nucleotídeos de comprimento), não codificante, que liga os mRNAs a sequências complementares e causa repressão translacional ou degradação do alvo e silenciamento de genes. A sua expressão é frequentemente alterada no câncer, no qual eles podem atuar como oncogenes (quando atingem genes supressores de tumores) ou como supressores de tumores (quando atacam oncogenes) (Mahmoud *et al.*, 2014). Já foi demonstrado que a GEN regula a expressão diferencial de miRNAs no CP (Rabiau *et al.*, 2011; Chen *et al.*, 2011; Chiyomaru *et al.*, 2012), câncer de ovário (Parker *et al.*, 2009; Xu *et al.*, 2013), câncer renal (Hirata *et al.*, 2013), melanoma (Sun *et al.*, 2009) e câncer de pâncreas (Xia *et al.*, 2012). Por exemplo, no câncer de ovário e de pâncreas, foi demonstrado que a GEN apresenta atividade antitumoral regulando o miR-27 (Xu *et al.*, 2013; Xia *et al.*, 2014).

Pesquisas com andrógenos mostram que os mesmos estão envolvidos no desenvolvimento e progressão do CP por meio da ativação do receptor androgênico (AR)

(Montgomery, Price e Figg, 2001). Além disso, mostrou-se também que os níveis de expressão do ER- β demonstram ser mais baixos nas células de CP do que no tecido normal (Mahmoud *et al.*, 2015). Já foi observado que GEN apresenta diferentes efeitos na ligação ao elemento responsivo ao AR, na expressão do AR e no antígeno específico da próstata (AEP) em células de CP sensíveis a androgênios (linhagem LNCaP) e insensíveis a androgênios (linhagem VeCaP) (Davis *et al.*, 2000). Além disso, estudos publicados demonstraram que a GEN inibe o crescimento de células de CP LAPC-4 e PC-3 de maneira dose-dependente (Mahmoud *et al.*, 2013).

Outra via de sinalização que a GEN pode influenciar é a do IGF-1 (Mahmoud *et al.*, 2014). Nos trabalhos de Ozkan (2011) e Gennigens, Menetrier-Caux e Droz (2006) foi observado que O IGF-1 pode contribuir para o desenvolvimento do CP, bloqueando a apoptose e promovendo a proliferação e invasão de células cancerígenas. Nas células PC-3, a GEN inibiu o crescimento celular estimulado por IGF-1, bem como a fosforilação de seus alvos com “sinalização posterior” Src, Akt e glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3) (Lee *et al.*, 2012). Wang *et al.* (2003) mostraram que a GEN a 10 $\mu\text{mol} / \text{L}$ inibia o crescimento estimulado por IGF-1 em células PCa de ratos AT6.3.

Como a GEN é uma isoflavona, ela apresenta propriedade antioxidante. Foi demonstrado que esse fitoestrogênio protege as células contra espécies reativas de oxigênio (ERO) eliminando os radicais livres e reduzindo a expressão de genes relacionados a resposta ao estresse (Ruiz-Larrea *et al.* 1997; Zhou e Lee, 1998). A GEN também demonstrou estimular a expressão gênica de proteínas antioxidantes nas células Caco-2 (Kameoka *et al.*, 1999).

As MMPs são enzimas proteolíticas que, acredita-se, fornecem às células cancerígenas seu potencial invasivo ao degradar a matriz extracelular. Foi demonstrado que a GEN reduz o potencial angiogênico e metastático dos cânceres (Li, Bhuiyan e Sarkar, 1999; Tan, Yao e Yu, 1997; Fotsis *et al.*, 1995). Shao *et al.* (1998) demonstraram que a GEN, em altas concentrações (20 $\mu\text{g} / \text{ml}$; $\sim 75 \mu\text{M}$), inibe a invasão de ambas as células do CM MCF-7 (ER α) e MDA-MB-231 (ER-) através do Matrigel via downregulation transcricional da MMP-9 e de up-regulation do IT-1. As descobertas de Shao estão de acordo com as de Kousidou *et al.* (2005) que demonstraram que a GEN (35, 100 μM) inibiu MMP-2 e MMP-9 e estimulou a expressão de IT-1 e IT-2 em células MDA-MB-231, avaliadas por RT-PCR. Observou-se também que através do perfil de expressão gênica de células de CP PC-3 e tumor ósseo de PC-3 tratadas com GEN, a mesma diminuiu a expressão de MMP-9, MMP-2, protease M, uPAR, VEGF, neuropilina, TSP, BPGF, LPA, TGF- β , TSP1 e PAR-2 e aumentou a expressão do fator de

crescimento do tecido conjuntivo e do peptídeo de ativação do tecido conjuntivo (Li e Sarkar, 2002).

4.7 Daidzeína

A estrutura química da DZ (figura 11), assim como a GEN, é semelhante aos estrógenos de mamíferos e exerce uma função bidirecional, substituindo / interferindo no estrogênio e no complexo ER (Sun *et al.*, 2016). Portanto, a DZ exerce efeitos protetores contra algumas doenças relacionadas à regulação do estrogênio, como CM, osteoporose, diabetes, doenças cardiovasculares (Vitale *et al.*, 2013). Esses efeitos benéficos são devidos principalmente à regulação da resposta imune (Masilamani *et al.*, 2012), eliminação de radicais livres de oxigênio, inibição da proliferação e assim por diante.

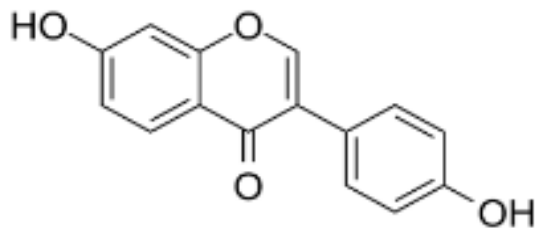


Figura 11: Estrutura química da daidzeína (Retirado de <https://www.medchemexpress.com/Daidzein.html>. Acesso em 05/12/2019)

A DZ desempenha um papel vital na regulação da invasão de células tumorais mamárias induzida por TNF- α (Sun *et al.*, 2016). Há duas vias de sinalização distintas relatadas para elucidar a base molecular disso, sendo uma delas a via de sinalização de fator nuclear kappa B (NF- κ B). Nas células de CM MDA-MB-231, o tratamento com DZ suprimiu NF- κ B e AP-1 induzidos por TNF- α , seguido por uma redução na secreção de uPA das células de CM, inibindo a migração dessas células (Valachovicova *et al.*, 2004). A outra via é a via de sinalização Hedgehog (Hh). A DZ antagonizou esses efeitos através da supressão da ativação e expressão de Gli1, inibindo assim a migração e invasão de células de CM humanas MCF10DCIS.com RE negativas (Sun *et al.*, 2016). Já no estudo de Bao *et al.* (2014), a DZ inibiu a atividade e a expressão de MMP-9 induzida por TNF- α através da via de sinalização Hh / Gli.

A DZ apresenta efeitos antiproliferativos no CM por meio da parada do ciclo celular nas fases G1 e G2 / M e pela indução de apoptose (Choi e Kim, 2008). O mecanismo de apoptose

induzida por DZ é uma via dependente da caspase mitocondrial. Ela aumenta a geração de EROs, alterando o potencial transmembranar mitocondrial, levando à liberação do citocromo C. Graças a isto, ocorre uma expressão reduzida das proteínas antiapoptóticas Bcl-2 e o aumento da expressão das proteínas pró-apoptóticas Bax (Sun *et al.* 2016). Esses fatores levam a ativação de Caspase-7 e Caspase-9, promovendo apoptose (Jin *et al.*, 2010).

Comparando a DZ com agente quimioterápicos, foi observado que esta isoflavona é mais efetiva do que o TAM, como mostrado no trabalho de Li *et al.* (2012), que mostra que a DZ (2,7 mol/kg) diminuiu o volume tumoral relativo de ratos após 3 semanas de tratamento, enquanto que o TAM (2,7 mol/kg) não obteve o mesmo resultado. No entanto, alguns estudos têm levantado a preocupação de que a DZ possa não ser segura, pois pode estimular a proliferação de células tumorais (Choi e Kim, 2013), aumentando os tumores existentes e suprimindo os efeitos farmacêuticos do TAM. Também foi observado que a administração concomitante de TAM com DZ produz tumores de tamanho maior do que o observado apenas com TAM. Esses achados sugerem que o consumo simultâneo de isoflavona com TAM pode não ser seguro devido a seus efeitos similares ao estrogênio (Tonetti *et al.*, 2007). Enquanto isso, outros efeitos prejudiciais da DZ em pacientes com CM também foram levantados em outros estudos (Messina e Loprinzi, 2001).

No CP, a DZ já mostrou que apresenta propriedades anti-proliferativas em 3 linhagens de câncer (LNCaP, DU145 e PC-3) pela indução da parada do ciclo celular na fase G0 / G1 e pela inibição da angiogênese através da alteração da expressão gênica de vias relacionadas à CDK (Sun *et al.*, 2016). A DZ inibiu a expressão induzida pela diidrotestosterona (DHT) da PART-1 de forma dose-dependente (12,5 – 100 µmol/L), sugerindo que a DZ pode ter atividade anti-androgênica e focando na conexão entre o crescimento do tumor da próstata e a inibição da expressão da PART-1 (Yu *et al.*, 2003). Esta isoflavona também pode induzir apoptose seletivamente em células tumorais através do ligante indutor de apoptose relacionada ao TRAIL. Este agente anticâncer endógeno consegue romper o potencial de membrana mitocondrial, promovendo assim a apoptose (Szliszka e Krol, 2011).

4.8 Equol

O Equol é uma molécula quiral que pode existir como 2 isômeros opticamente ativos distintos, o R- e o S-equol (figura 12). O enantiômero S – (-) – equol é o produto do metabolismo bacteriano intestinal da isoflavona da soja DZ (Lampe *et al.*, 2010). Por também possuir similaridade com o estrogênio, tendo 80 vezes mais afinidade pelo receptor de estrogênio β

(ER- β) do que a DZ (Davison *et al.*, 2011), apresenta propriedades estrogênicas e antioxidantes, efeitos proliferativos e antiproliferativos, sendo sugerido que a exposição ao composto pode ter implicações no risco de câncer (Atkinson, Frankenfeld e Lamp, 2002; Magee *et al.*, 2006). Entretanto, os resultados de estudos *in vitro* podem ser influenciados pelo uso de R- ou S-equol ou da mistura racêmica. Por exemplo, no estudo de Muthyala *et al.* (2004) foi observado que o S-equol teve uma alta e preferencial afinidade de ligação ao ER- β , enquanto o R-equol se ligou mais fracamente e com uma preferência por ER- α .

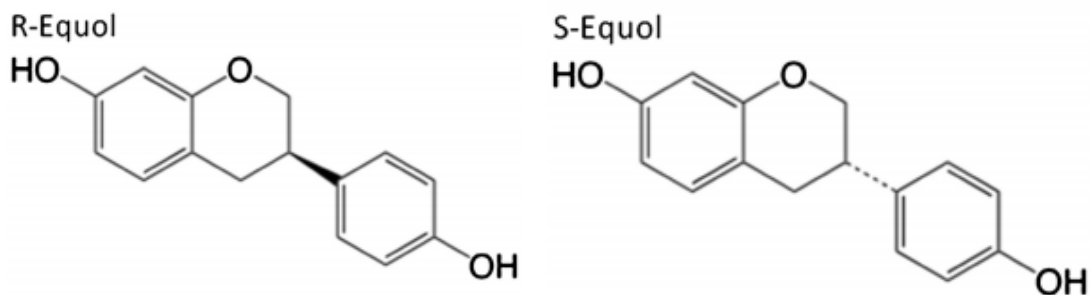


Figura 12: Estrutura química do R- e do S-equol. Adaptado de Richard e Simpkins, 2012.

Há evidências de que o equol é mais potente do que a GEN na expressão de atividades estrogênicas no CM (Setchell e Brown, 2002). O equol também exerce respostas estrogênicas em células derivadas de diferentes tecidos, como o ovário (Liu *et al.*, 2014). Schmitt e Dekant (2001) observaram que o equol induz a proliferação celular na linhagem de células de câncer de ovário humano positivo para ERBG-1, e que a proliferação celular induzida por equol pode ser bloqueada pela adição do antagonista do receptor 4-hidroxitamoxifeno. No estudo de Charalambous, Pitta e Constatinou (2013) foi visto que o equol associado ao mesmo 4-hidroxitamoxifeno reduziram significativamente a viabilidade de células MCF-7 e reduziram a razão bcl-2: bax, promovendo, assim, liberação do citocromo-c e ativação da via apoptótica intrínseca.

Em um estudo utilizando células de CM metastáticas MDA-MB 435 ER- tratadas com equol, mostrou-se que o fator de transcrição c-Myc estava elevado, além do aumento da expressão do fator de iniciação eucariótica 4GI (eIF4GI) e a tradução aumentada do sítio do ribossomo interno (IRES) contendo mRNAs que controlam a sobrevivência e proliferação celular (de la Parra *et al.*, 2012). Esse resultado é relevante porque o c-Myc é superexpresso em uma variedade de cânceres humanos e desempenha um papel importante em várias vias de sinalização, incluindo crescimento celular, proliferação celular, metabolismo, biogênese do

ribossomo, regulação do microRNA, morte celular e sobrevivência celular (Dang, 2012; van Riggelen, Yetil e Felsher, 2010; Eilers e Eisenman, 2008).

O R- e S-equol demonstraram inibir a invasão de células de CP DU145 e PC3 e causaram downregulation da expressão de MMP-2 e MMP-9 (Zheng *et al.*, 2011). Estudos prévios têm relatado na função que o enantiômero-R, não natural, protege contra o CM (Magee *et al.*, 2006; Brown *et al.*, 2010). Portanto, tanto os enantiômeros R como S-equol merecem estudo adicional como possíveis agentes anticarcinogênicos na mama.

Zhang *et al.* (2013) reportaram que o S – (-) equol pode ativar a via de sinalização Nrf2 / ARE, um dos principais componentes da resposta antioxidante celular. Esta resposta é mediada pelas vias PI3K / Akt e RE, o que sugere um mecanismo específico pelo qual as IS protegem células endoteliais contra o estresse oxidativo.

No estudo de Sathymoorthy e Wang (1997), o equol estimulou a proliferação de células MCF-7 de maneira dose-dependente de 10^{-9} a 10^{-5} M. Além disso, foi observado que o equol é 100 vezes mais estrogênico do que a DZ na expressão do mRNA de pS2. Enquanto a DZ a uma concentração de 10^{-6} M é capaz de estimular o aumento da expressão de mRNA de pS2, o equol é moderadamente ativo mesmo em 10^{-9} M.

Em um estudo de caso-controle realizado por Akaza *et al.* (2003) com habitantes do Japão (133 pacientes e 162 controles), da Coreia (61 pacientes e 61 controles) e dos Estados Unidos (24 pacientes e 21 controles) mostrou que a porcentagem de produtores de equol entre pacientes e controles foi de 29% e 46% no Japão e 30% e 59% na Coreia, respectivamente. O nível ativo de isoflavona foi notavelmente mais baixo e a porcentagem de produtores de equol também foi menor (17% para pacientes e 14% para controles) para os americanos em comparação aos japoneses e coreanos. Os pacientes tinham comprovadamente o CP e o controle consistia em indivíduos do sexo masculino, livres de câncer e de doenças urológicas, com idade geográfica. Os resultados sugerem que a capacidade de produzir o equol ou o próprio equol está intimamente relacionada à menor incidência de CP.

4.9 Biochanina – A

A biochanina-A (4-metoxiGEN) (figura 13) é uma isoflavona presente em grandes quantidades na soja e no trevo vermelho (*Trifolium pratense*) (Szliszka *et al.*, 2013; Peterson *et al.*, 1998). Embora ela seja um fraco inibidor da proteína tirosina quinase *in vitro* (Ogawara *et al.*, 1989), ainda assim é um inibidor do crescimento celular estimulado pelo fator de crescimento das linhagens celulares de CM (Peterson e Barnes., 1996).

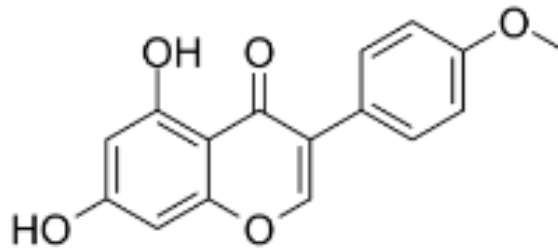


Figura 13: Estrutura química da biochanina-A (Retirado de <https://www.medchemexpress.com/Biochanin-A.html>. Acesso em 05/12/2019).

Há estudos que mostram que a biochanina-A inibe a proliferação celular do CP (linhagens LNCaP, PC-3 e DU 145) e controla a morte celular programada (Delmonte e Rader, 2006; Peterson e Barnes, 1993; Hempstock, Kavanagh e George, 1998; Jarred, Kheika e Dowling, 2002). Por exemplo, a biochanina-A diminuiu a viabilidade de células LNCaP de maneira dose-dependente, induziu a apoptose, diminuiu a população de células na fase S e na fase G2/M, diminuiu a expressão das proteínas ciclina B e p21 e diminuiu o volume tumoral de camundongos enxertados com células LNCaP em até 6 semanas (Rice *et al.*, 2002).

Existem também estudos da atividade da biochanina-A em células de CM. No estudo de Moon *et al.* (2008), foi observado que o tratamento com 15 mg/kg da isoflavona reduziu a incidência tumoral de camundongos implantados com tumores MCF-7. A proliferação de células MCF-7 foi inibida em aproximadamente 50% a 40 µg / mL e 78% a 100 µg / mL nas concentrações de biochanina-A testadas, além desta molécula influenciar a síntese de DNA dessas células, podendo regular o ciclo celular (Hsu *et al.*, 1999). Sehdev *et al.* (2009) relataram que este fitoestrogênio pode inibir a ativação do receptor HER-2 em células de CM SK-BR-3 HER-2 +, as vias de sinalização posteriores (Erk1 / 2, Akt e mTOR) e a expressão do fator de transcrição NFκB. Além disso, ela também inibe a atividade enzimática invasiva, suprimindo a atividade da protease MMP-9 e a expressão da proteína MT-MMP1. Porém, no estudo de Chen *et al.* (2015) foi demonstrado que a biochanina-A promoveu proliferação celular positiva para ERα através da ativação do micro-RNA, miR-375, além de baixas concentrações desta isoflavona terem inibido a apoptose celular através de seus efeitos estrogênicos.

5 CONCLUSÃO

Durante o desenvolvimento desta revisão, notou-se que existem muitos trabalhos que buscam avaliar a ação das IS em diferentes neoplasias, como da mama, da próstata, do estômago, pulmão e muitas outras. Muitos dos estudos levantados, principalmente nos modelos *in vitro*, o efeito das isoflavonas era dose-dependente, com variações de 1 a 500 μM . Os artigos selecionados do período de 2013 a 2018 mostraram em sua maioria que as IS são benéficas para o tratamento contra os cânceres de mama e próstata. Porém, ocorreram casos em que esses fitoestrogênios aceleravam o desenvolvimento de tumores. Foram observados efeitos proliferativos e antiproliferativos, diminuição da expressão de proteínas anti-apoptóticas, aumento e diminuição da expressão de Micro-RNAS, aumento do efluxo de drogas antitumorais, alterações nos receptores estrogênicos e androgênicos, diminuição do volume tumoral, entre muitas outras.

Um fator que chamou bastante atenção foi o fato de existirem poucos trabalhos em humanos ou em modelos animais dentro do período pesquisado (2013-2018), e por isso, torna-se difícil saber se o consumo de soja é saudável ou não.

Infelizmente, os artigos não puderam dar um diagnóstico conclusivo se o uso das IS é benéfico ou maléfico, justamente por haver diferentes respostas encontradas e portanto, são necessários mais estudos para investigar o papel que a soja e suas isoflavonas desempenham na resposta aos tumores.

6 REFERÊNCIAS:

- ABDELRAZEK, Heba *et al.* Soy isoflavones ameliorate metabolic and immunological alterations of ovariectomy in female Wistar rats: antioxidant and estrogen sparing potential. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, p.1-13, 2019.
- AKAZA, Hideyuki *et al.* Comparisons of percent equol producers between prostate cancer patients and controls: case-controlled studies of isoflavones in Japanese, Korean and American residents. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 2, p. 86-89, 2004.
- AKIYAMA, Tetsu *et al.* Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. **Journal of Biological Chemistry**, v. 262, n. 12, p. 5592-5595, 1987.
- ALHASAN, S. A.; ENSLEY, JOHN F.; SARKAR, FAZLUL H. Genistein induced molecular changes in a squamous cell carcinoma of the head and neck cell line. **International Journal of Oncology**, v. 16, n. 2, p. 333-341, 2000.
- ALHASAN, Samir A. *et al.* Genistein-induced cell cycle arrest and apoptosis in a head and neck squamous cell carcinoma cell line. **Nutrition and Cancer**, v. 34, n. 1, p. 12-19, 1999.
- ALMEIDA, Vera Lúcia de *et al.* Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005.
- ANDERSON, John JB *et al.* Health potential of soy isoflavones for menopausal women. **Public Health Nutrition**, v. 2, n. 4, p. 489-504, 1999.
- ANDERSON, Robert L.; WOLF, Walter J. Compositional changes in trypsin inhibitors, phytic acid, saponins and isoflavones related to soybean processing. **The Journal of Nutrition**, v. 125, n. suppl_3, p. 581-588, 1995.
- ARIAS, Agostina *et al.* Regulation of expression and activity of multidrug resistance proteins MRP2 and MDR1 by estrogenic compounds in Caco-2 cells. Role in prevention of xenobiotic-induced cytotoxicity. **Toxicology**, v. 320, p. 46-55, 2014.
- ATKINSON, Charlotte *et al.* Plasma equol concentration is not associated with breast cancer and fibrocystic breast conditions among women in Shanghai, China. **Nutrition Research**, v. 36, n. 8, p. 863-871, 2016

- ATKINSON, Charlotte; FRANKENFELD, Cara L.; LAMPE, Johanna W. Gut bacterial metabolism of the soy isoflavone daidzein: exploring the relevance to human health. **Experimental Biology and Medicine**, v. 230, n. 3, p. 155-170, 2005.
- AZEVEDO, Elaine de. Riscos e controvérsias na construção social do conceito de alimento saudável: o caso da soja. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 45, n. 4, p. 781-788, Aug. 2011.
- BANERJEE, Sanjeev *et al.* Molecular evidence for increased antitumor activity of gemcitabine by genistein *in vitro* and *in vivo* using an orthotopic model of pancreatic cancer. **Cancer Research**, v. 65, n. 19, p. 9064-9072, 2005.
- BANERJEE, Sanjeev *et al.* Multi-targeted therapy of cancer by genistein. **Cancer Letters**, v. 269, n. 2, p. 226-242, 2008.
- BANERJEE, Sanjeev *et al.* Retracted: *In vitro* and *in vivo* molecular evidence of genistein action in augmenting the efficacy of cisplatin in pancreatic cancer. **International Journal of Cancer**, v. 120, n. 4, p. 906-917, 2007.
- BERNARDO, Bruna Dias *et al.* Genistein reduces the noxious effects of in utero bisphenol A exposure on the rat prostate gland at weaning and in adulthood. **Food and Chemical Toxicology**, v. 84, p. 64-73, 2015.
- BHAGWAT, S.; HAYTOWITZ, D. B.; WASSWA-KINTU, S. USDA Special Interest Databases on Flavonoids, 2014. Disponível em: <<https://data.nal.usda.gov/dataset/usda-special-interest-databases-flavonoids>> Acesso em : 20 de Nov 2019.
- BONATO, ER BONATO; ALV, A. soja no Brasil: história e estatística. Londrina, EMBRAPA-CNPSO, 1987. 61p. **EMBRAPA. CNPSO. Documentos**, v. 21.
- BOSTWICK, David G. *et al.* Human prostate cancer risk factors. **Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**, v. 101, n. S10, p. 2371-2490, 2004.
- BRAY, Freddie *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.
- BROWN, Nadine M. *et al.* The chemopreventive action of equol enantiomers in a chemically induced animal model of breast cancer. **Carcinogenesis**, v. 31, n. 5, p. 886-893, 2010.

- BROWNLOW, Bill *et al.* Development and *in vitro* evaluation of vitamin E-enriched nanoemulsion vehicles loaded with genistein for chemoprevention against UVB-induced skin damage. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 10, p. 3510-3523, 2015.
- BRUM, Ilma Simoni; SPRITZER, Poli Mara; BRENTANI, Maria Mitzi. Biologia molecular das neoplasias de próstata. **Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia= Brazilian archives of endocrinology and metabolism**. São Paulo. Vol. 49, n. 5 (2005), p. 797-804, 2005.
- CASAGRANDE, Fabrice; DARBON, Jean-Marie. p21CIP1 is dispensable for the G2 arrest caused by genistein in human melanoma cells. **Experimental Cell Research**, v. 258, n. 1, p. 101-108, 2000.
- CASTRO, Ariel F.; ALTENBERG, Guillermo A. Inhibition of drug transport by genistein in multidrug-resistant cells expressing P-glycoprotein. **Biochemical Pharmacology**, v. 53, n. 1, p. 89-93, 1997.
- CEDERROTH, Christopher R.; NEF, Serge. Soy, phytoestrogens and metabolism: A review. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 304, n. 1-2, p. 30-42, 2009.
- CHARALAMBOUS, Christiana; PITTA, Chara A.; CONSTANTINOU, Andreas I. Equol enhances tamoxifen's anti-tumor activity by induction of caspase-mediated apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. **BMC Cancer**, v. 13, n. 1, p. 1-10, 2013.
- CHEN, Jian *et al.* Biochanin A promotes proliferation that involves a feedback loop of microRNA-375 and estrogen receptor alpha in breast cancer cells. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 35, n. 2, p. 639-646, 2015.
- CHEN, Yi *et al.* MicroRNAs 221/222 and genistein-mediated regulation of ARHI tumor suppressor gene in prostate cancer. **Cancer Prevention Research**, v. 4, n. 1, p. 76-86, 2011.
- CHEN, Zhi *et al.* Usual dietary consumption of soy foods and its correlation with the excretion rate of isoflavonoids in overnight urine samples among Chinese women in Shanghai. **Nutr Cancer**. v. 33, p. 82–87, 1999.
- CHIYOMARU, Takeshi *et al.* Genistein inhibits prostate cancer cell growth by targeting miR-34a and oncogenic HOTAIR. **PloS one**, v. 8, n. 8, p. 1-10, 2013.
- CHIYOMARU, Takeshi *et al.* Genistein suppresses prostate cancer growth through inhibition of oncogenic microRNA-151. **PloS one**, v. 7, n. 8, p. 1-9, 2012.

- COLDHAM, N. G. *et al.* Comparative metabolism of genistin by human and rat gut microflora: detection and identification of the end-products of metabolism. **Xenobiotica**, v. 32, n. 1, p. 45-62, 2002.
- COLDHAM, N. G.; SAUER, M. J. Identification, quantitation and biological activity of phytoestrogens in a dietary supplement for breast enhancement. **Food and Chemical Toxicology**, v. 39, n. 12, p. 1211-1224, 2001.
- CONSTANTINO, Andreas; HUBERMAN, Eliezer. Genistein as an inducer of tumor cell differentiation: possible mechanisms of action. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 208, n. 1, p. 109-115, 1995.
- COS, Paul *et al.* Phytoestrogens: recent developments. **Planta Médica**, v. 69, n. 07, p. 589-599, 2003.
- DAGNELIE, P. C. *et al.* Diet, anthropometric measures and prostate cancer risk: a review of prospective cohort and intervention studies. **BJU international**, v. 93, n. 8, p. 1139-1150, 2004.
- DANG, Chi V. MYC on the path to cancer. **Cell**, v. 149, n. 1, p. 22-35, 2012.
- DAVIS, J. N. *et al.* Inhibition of prostate specific antigen expression by genistein in prostate cancer cells. **International Journal of Oncology**, v. 16, n. 6, p. 1091-1098, 2000.
- DAVIS, J.N.; SINGH, B.; BHUIYAN, M.; SARKAR, F.H. DAVIS, Joanne N. *et al.* Genistein-induced upregulation of p21 WAF1, downregulation of cyclin B, and induction of apoptosis in prostate cancer cells. **Nutrition and Cancer**, v. 32 n. 3 123–131, 1998.
- DAVIS, Joanne N.; KUCUK, Omer; SARKAR, Fazlul H. Genistein inhibits NF- κ B activation in prostate cancer cells. **Nutrition and Cancer**, v. 35, n. 2, p. 167-174, 1999.
- DAVISON, Zoë *et al.* Insulin-like growth factor-dependent proliferation and survival of triple-negative breast cancer cells: implications for therapy. **Neoplasia (New York, NY)**, v. 13, n. 6, p. 504-515, 2011.
- DE CREMOUX, Patricia *et al.* Controversies concerning the use of phytoestrogens in menopause management: bioavailability and metabolism. **Maturitas**, v. 65, n. 4, p. 334-339, 2010.
- DE FLORA, Silvio *et al.* Multiple points of intervention in the prevention of cancer and other mutation-related diseases. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 480, p. 9-22, 2001.

- DE FLORA, Silvio; FERGUSON, Lynnette R. Overview of mechanisms of cancer chemopreventive agents. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 591, n. 1-2, p. 8-15, 2005.
- DE LA PARRA, Columba *et al.* Equol, an isoflavone metabolite, regulates cancer cell viability and protein synthesis initiation via c-Myc and eIF4G. **Journal of Biological Chemistry**, v. 290, n. 10, p. 6047-6057, 2015.
- DE LA PARRA, Columba *et al.* Soy isoflavone genistein-mediated downregulation of miR-155 contributes to the anticancer effects of genistein. **Nutrition and Cancer**, v. 68, n. 1, p. 154-164, 2016.
- DE LA PARRA, Columba *et al.* The soy isoflavone equol may increase cancer malignancy via up-regulation of eukaryotic protein synthesis initiation factor eIF4G. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 50, p. 41640-41650, 2012.
- DEES, Craig *et al.* Dietary estrogens stimulate human breast cells to enter the cell cycle. **Environmental Health Perspectives**, v. 105, n. suppl 3, p. 633-636, 1997.
- DELMONTE, Pierluigi; RADER, Jeanne I. Analysis of isoflavones in foods and dietary supplements. **Journal of AOAC International**, v. 89, n. 4, p. 1138-1146, 2006.
- DO; JUNG. Fruits, vegetables, soy foods and breast cancer in pre-and postmenopausal Korean women: a case-control study. **International journal for vitamin and nutrition research**, v. 77, n. 2, p. 130-141, 2007.
- DONG, Xin *et al.* Combination of low dose of genistein and daidzein has synergistic preventive effects on isogenic human prostate cancer cells when compared with individual soy isoflavone. **Food Chemistry**, v. 141, n. 3, p. 1923-1933, 2013.
- EILERS, Martin; EISENMAN, Robert N. Myc's broad reach. **Genes & Development**, v. 22, n. 20, p. 2755-2766, 2008.
- EL TOUNY, Lara H.; BANERJEE, Partha P. Akt-GSK-3 pathway as a target in genistein-induced inhibition of TRAMP prostate cancer progression toward a poorly differentiated phenotype. **Carcinogenesis**, v. 28, n. 8, p. 1710-1717, 2007.
- EVANS, Bronwen Alice James; GRIFFITHS, K.; MORTON, M. S. Inhibition of 5 α -reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids. **Journal of Endocrinology**, v. 147, n. 2, p. 295-302, 1995.
- FANG, Yi *et al.* Quantitative phosphoproteomics reveals genistein as a modulator of cell cycle and DNA damage response pathways in triple-negative breast cancer cells. **International Journal of Oncology**, v. 48, n. 3, p. 1016-1028, 2016.

- FARJADIAN, S. *et al.* Doxorubicin Cytotoxicity in Combination with Soy Isoflavone Daidzein on MCF-7 Breast Cancer Cells. **Malaysian Journal of Nutrition**, v. 21, n. 1, p. 67-73, 2015.
- FERREIRA, Pablo G. *et al.* Soybean extracts enriched with free isoflavones promote nitric oxide synthesis and affect the proliferation of breast adenocarcinoma cells. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, n. 1, p. 86-93, 2013.
- FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAO). FAOSTAT. Disponível em: < <http://www.fao.org/faostat/en/#home>> Acesso em: 22 de Out de 2019.
- FOTSIS, Theodore *et al.* Genistein, a dietary ingested isoflavonoid, inhibits cell proliferation and *in vitro* angiogenesis. **The Journal of Nutrition**, v. 125, n. suppl_3, p. 790-797, 1995.
- FRIEDMAN, M. Nutritional consequences of food processing. In: **Forum of Nutrition**. 2003. p. 350-352.
- FROTA, Karoline de Macedo Gonçalves; MATIAS, Andrea Carvalheiro Guerra; ARÊAS, José Alfredo Gomes. Influence of food components on lipid metabolism: scenarios and perspective on the control and prevention of dyslipidemias. **Food Science and Technology**, v. 30, p. 7-14, 2010.
- FUJIWARA, Yukio *et al.* Soyasapogenols contained in soybeans suppress tumour progression by regulating macrophage differentiation into the protumoural phenotype. **Journal of Functional Foods**, v. 19, p. 594-605, 2015.
- GENNIGENS, Christine; MENETRIER-CAUX, C.; DROZ, J. P. Insulin-Like Growth Factor (IGF) family and prostate cancer. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 58, n. 2, p. 124-145, 2006.
- GEORGE, Alex *et al.* Design, synthesis, and evaluation of the antiproliferative activity of hydantoin-derived antiandrogen-genistein conjugates. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 8, p. 1481-1487, 2018.
- GESCHER, Andreas J.; SHARMA, Ricky A.; STEWARD, William P. Cancer chemoprevention by dietary constituents: a tale of failure and promise. **The Lancet Oncology**, v. 2, n. 6, p. 371-379, 2001.
- GOBBINI, Elisa *et al.* Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. **European Journal of Cancer**, v. 96, p. 17-24, 2018.

- GUTIERREZ-GONZALEZ, Juan Jose *et al.* Genetic control of soybean seed isoflavone content: importance of statistical model and epistasis in complex traits. **Theoretical and Applied Genetics**, v. 119, n. 6, p. 1069-1083, 2009.
- HAIL JR, Numsen *et al.* Cancer chemoprevention: a radical perspective. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 45, n. 2, p. 97-110, 2008.
- HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011.
- HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, n. 1, p. 57-70, 2000.
- HARBECK, N., PENNAULT-LLORCA, F., Cortes, J. *et al.* Breast cancer. **Nat Rev Dis Primers** v.5, n. 66, p. 1-31 (2019).
- HEJAZI, Ehsan *et al.* Effects of combined soy isoflavone extract and docetaxel treatment on murine 4T1 breast tumor model. **Avicenna Journal of Medical Biotechnology**, v. 7, n. 1, p. 16-21, 2015.
- HEJAZI, Ehsan *et al.* Investigating the Antiangiogenic, Anti-drug Resistance and Apoptotic Effects of Soy Isoflavone Extract Alone or in Combination with Docetaxel on Murine 4T1 Breast Tumor Model. **Nutrition and Cancer**, v. 69, n. 7, p. 1036-1042, 2017.
- HEMPSTOCK, J.; KAVANAGH, J. P.; GEORGE, N. J. Growth inhibition of prostate cell lines *in vitro* by phyto-oestrogens. **British Journal of Urology**, v. 82, n. 4, p. 560-563, 1998.
- HILAL-DANDAN, Randa; BRUNTON, Laurence. **Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman**. AMGH Editora, 2ª Edição, p. 1015-1017, 2015.
- HILAKIVI-CLARKE, Leena *et al.* Effects of in utero exposure to ethinyl estradiol on tamoxifen resistance and breast cancer recurrence in a preclinical model. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 109, n. 1, 2016.
- HIRATA, H. *et al.* Genistein downregulates onco-miR-1260b and inhibits Wnt-signalling in renal cancer cells. **British Journal of Cancer**, v. 108, n. 10, p. 2070 - 2078, 2013.
- HO, Hing Man *et al.* Difference in flavonoid and isoflavone profile between soybean and soy leaf. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 56, n. 6, p. 289-295, 2002.

- HO, Suzanne C. *et al.* Intake of soy products is associated with better plasma lipid profiles in the Hong Kong Chinese population. **The Journal of Nutrition**, v. 130, n. 10, p. 2590-2593, 2000.
- HOWELL, Anthony *et al.* Mechanisms of disease: prediction and prevention of breast cancer—cellular and molecular interactions. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 2, n. 12, p. 635-646, 2005.
- HSU, Jih-Tay *et al.* Effects of the dietary phytoestrogen biochanin A on cell growth in the mammary carcinoma cell line MCF-7. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 10, n. 9, p. 510-517, 1999.
- HUANG, Haiqiu *et al.* Soy and gut microbiota: interaction and implication for human health. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 64, n. 46, p. 8695-8709, 2016.
- HUANG, Jianmin *et al.* Genistein inhibits protein histidine kinase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 267, n. 22, p. 15511-15515, 1992.
- HURRELL, Richard F. *et al.* Soy protein, phytate, and iron absorption in humans. **The American journal of clinical nutrition**, v. 56, n. 3, p. 573-578, 1992.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Câncer de mama. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>> Acesso em: 23 de Nov de 2019.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Câncer de Próstata. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-prostata>>. Acesso em: 23 de Nov de 2019.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Mitos e verdades: Alimentação. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/mitos-e-verdades/alimentacao>> Acesso em: 23 de Nov de 2019.
- ISLAM, Mohammed A. *et al.* Deconjugation of soy isoflavone glucuronides needed for estrogenic activity. **Toxicology in Vitro**, v. 29, n. 4, p. 706-715, 2015.
- IZUMI, Toru *et al.* Soy isoflavone aglycones are absorbed faster and in higher amounts than their glucosides in humans. **The Journal of Nutrition**, v. 130, n. 7, p. 1695-1699, 2000.
- J SEBOLT-LEOPOLD, Judith S. Development of anticancer drugs targeting the MAP kinase pathway. **Oncogene**, v. 19, n. 56, p. 6594-6599, 2000.

- JARRARD, David *et al.* Phase IIa, randomized placebo-controlled trial of single high dose cholecalciferol (vitamin D3) and daily Genistein (G-2535) versus double placebo in men with early stage prostate cancer undergoing prostatectomy. **American Journal of Clinical and Experimental Urology**, v. 4, n. 2, p. 17-27, 2016.
- JARRED, Renea A. *et al.* Induction of apoptosis in low to moderate-grade human prostate carcinoma by red clover-derived dietary isoflavones. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 11, n. 12, p. 1689-1696, 2002.
- JIN, S. *et al.* Daidzein induces MCF-7 breast cancer cell apoptosis via the mitochondrial pathway. **Annals of Oncology**, v. 21, n. 2, p. 263-268, 2009.
- JOHNSON, Kailee A. *et al.* Glycone-rich soy isoflavone extracts promote estrogen receptor positive breast cancer cell growth. **Nutrition and Cancer**, v. 68, n. 4, p. 622-633, 2016.
- JU, Young H. *et al.* Physiological concentrations of dietary genistein dose-dependently stimulate growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) tumors implanted in athymic nude mice. **The Journal of Nutrition**, v. 131, n. 11, p. 2957-2962, 2001.
- KAMEOKA, Sei *et al.* Expression of antioxidant proteins in human intestinal Caco-2 cells treated with dietary flavonoids. **Cancer Letters**, v. 146, n. 2, p. 161-167, 1999.
- KANG, Nam-Hee *et al.* Soy milk digestion extract inhibits progression of prostate cancer cell growth via regulation of prostate cancer-specific antigen and cell cycle-regulatory genes in human LNCaP cancer cells. **Molecular Medicine Reports**, v. 14, n. 2, p. 1809-1816, 2016.
- KAUSHIK, Shweta *et al.* Dietary isoflavone daidzein synergizes centchroman action via induction of apoptosis and inhibition of PI3K/Akt pathway in MCF-7/MDA MB-231 human breast cancer cells. **Phytomedicine**, v. 40, p. 116-124, 2018.
- KELLY, Graham E. *et al.* Metabolites of dietary (soya) isoflavones in human urine. **Clinica Chimica Acta**, v. 223, n. 1-2, p. 9-22, 1993.
- KERR, John FR; WYLLIE, Andrew H.; CURRIE, Alastair R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. **British Journal of Cancer**, v. 26, n. 4, p. 239, 1972.
- KHANDWALA, Hasnain M. *et al.* The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. **Endocrine Reviews**, v. 21, n. 3, p. 215-244, 2000.

- KIM, Jong-Sang; KWON, Chong-Suk. Estimated dietary isoflavone intake of Korean population based on National Nutrition Survey. **Nutrition Research**, v. 21, n. 7, p. 947-953, 2001.
- KNUDSEN, Beatrice S.; VASIOUKHIN, Valera. Mechanisms of prostate cancer initiation and progression. In: **Advances in Cancer Research**. Academic Press, p. 1-50, 2010.
- KOO, Jana *et al.* Induction of proto-oncogene BRF2 in breast cancer cells by the dietary soybean isoflavone daidzein. **BMC Cancer**, v. 15, n. 1, p. 1-11, 2015.
- KULLING, Sabine E.; LEHMANN, Leane; METZLER, Manfred. Oxidative metabolism and genotoxic potential of major isoflavone phytoestrogens. **Journal of Chromatography B**, v. 777, n. 1-2, p. 211-218, 2002.
- LAMPE, Johanna W. Isoflavonoid and lignan phytoestrogens as dietary biomarkers. **The Journal of Nutrition**, v. 133, n. 3, p. 956-964, 2003.
- LEE, Joomin *et al.* Inhibition of IGF-1 signaling by genistein: modulation of E-cadherin expression and downregulation of β -catenin signaling in hormone refractory PC-3 prostate cancer cells. **Nutrition and Cancer**, v. 64, n. 1, p. 153-162, 2012.
- LESINSKI, Gregory B. *et al.* Consumption of soy isoflavone enriched bread in men with prostate cancer is associated with reduced proinflammatory cytokines and immunosuppressive cells. **Cancer Prevention Research**, v. 8, n. 11, p. 1036-1044, 2015.
- LI, Yiwei *et al.* Apoptosis-inducing effect of chemotherapeutic agents is potentiated by soy isoflavone genistein, a natural inhibitor of NF- κ B in BxPC-3 pancreatic cancer cell line. **Pancreas**, v. 28, n. 4, p. 90-95, 2004.
- LI, Yiwei *et al.* Induction of apoptosis in breast cancer cells MDA-MB-231 by genistein. **Oncogene**, v. 18, n. 20, p. 3166-3172, 1999.
- LI, YIWEI; BHUIYAN, MAHBUBUR; SARKAR, FAZLUL H. Induction of apoptosis and inhibition of c-erbB-2 in MDA-MB-435 cells by genistein. **International journal of Oncology**, v. 15, n. 3, p. 525-558, 1999.
- LI, Yiwei; SARKAR, Fazlul H. Downregulation of invasion and angiogenesis-related genes identified by cDNA microarray analysis of PC3 prostate cancer cells treated with genistein. **Cancer Letters**, v. 186, n. 2, p. 157-164, 2002.

- LIAN, Fangru *et al.* Genistein-induced G2-M arrest, p21WAF1 upregulation, and apoptosis in a non-small-cell lung cancer cell line. **Nutrition and Cancer** v. 31 n.3, p. 184–191 1998.
- LIGGINS, J. *et al.* Daidzein and genistein contents of vegetables. **British Journal of Nutrition**, v. 84, n. 5, p. 717-725, 2000.
- LINDAHL, Gabriel *et al.* Tamoxifen, flaxseed, and the lignan enterolactone increase stroma-and cancer cell–derived IL-1Ra and decrease tumor angiogenesis in estrogen-dependent breast cancer. **Cancer research**, v. 71, n. 1, p. 51-60, 2011.
- LITWIN, Mark S.; TAN, Hung-Jui. The diagnosis and treatment of prostate cancer: a review. **Jama**, v. 317, n. 24, p. 2532-2542, 2017.
- LIU, Huaqing *et al.* Equol elicits estrogenic activities via PI3K/akt pathway in the estrogen receptor-positive MCF-7 cells. **Molecular & Cellular Toxicology**, v. 10, n. 3, p. 285-291, 2014.
- LOZOVAYA, Vera V. *et al.* Effect of temperature and soil moisture status during seed development on soybean seed isoflavone concentration and composition. **Crop Science**, v. 45, n. 5, p. 1934-1940, 2005.
- LYNCH, Seodhna M. *et al.* Regulation of miR-200c and miR-141 by Methylation in Prostate Cancer. **The Prostate**, v. 76, n. 13, p. 1146-1159, 2016.
- MA, Defu *et al.* Isoflavone and its metabolite equol inhibit the development of 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene (DMBA)-induced mammary tumours in ovariectomised rats. **Journal of Functional Foods**, v. 7, p. 580-589, 2014.
- MAGEE, Pamela J. *et al.* Daidzein, R-(+) equol and S(-) equol inhibit the invasion of MDA-MB-231 breast cancer cells potentially via the downregulation of matrix metalloproteinase-2. **European Journal of Nutrition**, v. 53, n. 1, p. 345-350, 2014.
- MAGEE, Pamela J. *et al.* Equol: a comparison of the effects of the racemic compound with that of the purified S-enantiomer on the growth, invasion, and DNA integrity of breast and prostate cells *in vitro*. **Nutrition and Cancer**, v. 54, n. 2, p. 232-242, 2006.
- MAGNONI, D.; EMED, T. A importância socioeconômica da soja. **Revista Qualidade em Alimentação e Nutrição**, n. 9, 2001.
- MAHMOUD, Abeer M. *et al.* Differential effects of genistein on prostate cancer cells depend on mutational status of the androgen receptor. **PloS one**, v. 8, n. 10, p. 1-21, 2013.

- MAHMOUD, Abeer M. *et al.* Genistein increases estrogen receptor beta expression in prostate cancer via reducing its promoter methylation. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 152, p. 62-75, 2015.
- MAHMOUD, Abeer M.; YANG, Wancai; BOSLAND, Maarten C. Soy isoflavones and prostate cancer: a review of molecular mechanisms. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 140, p. 116-132, 2014.
- MAKKI, Jaafar. Diversity of breast carcinoma: histological subtypes and clinical relevance. **Clinical Medicine Insights: Pathology**, v. 8, p. 23-31, 2015.
- MANAS, Eric S. *et al.* Understanding the selectivity of genistein for human estrogen receptor- β using X-ray crystallography and computational methods. **Structure**, v. 12, n. 12, p. 2197-2207, 2004.
- MANN, Jason R.; DUBOIS, Raymond N. Cancer chemoprevention: myth or reality?. **Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies**, v. 1, n. 4, p. 403-409, 2004.
- MANSON, JoAnn E. *et al.* Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. **New England Journal of Medicine**. v. 349, n. 6, p. 523-534, 2003.
- MARIOTTO, Angela B. *et al.* Estimation of the number of women living with metastatic breast cancer in the United States. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 26, n. 6, p. 809-815, 2017.
- MASILAMANI, Madhan; WEI, John; SAMPSON, Hugh A. Regulation of the immune response by soybean isoflavones. **Immunologic Research**, v. 54, n. 1-3, p. 95-110, 2012.
- MASSEY, Linda K.; PALMER, Reid G.; HORNER, Harry T. Oxalate content of soybean seeds (*Glycine max*: Leguminosae), soyfoods, and other edible legumes. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, n. 9, p. 4262-4266, 2001.
- MESSINA, Mark J. *et al.* Soy intake and cancer risk: a review of the *in vitro* and *in vivo* data. **Nutrition and Cancer**, v. 21, n. 2, p. 113-131, 1994.
- MESSINA, Mark J.; LOPRINZI, Charles L. Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature. **The Journal of Nutrition**, v. 131, n. 11, p. 3095-3108, 2001.
- MESSINA, Mark. Soy and health update: evaluation of the clinical and epidemiologic literature. **Nutrients**, v. 8, n. 12, p. 1-42, 2016.
- MIADOKOVÁ, Eva. Isoflavonoids—an overview of their biological activities and potential health benefits. **Interdisciplinary Toxicology**, v. 2, n. 4, p. 211-218, 2009.

- Miller, K. D, *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v.0, p. 1-23, 2019.
- MOHAMMAD, Ramzi M. *et al.* Retracted: Cisplatin-induced antitumor activity is potentiated by the soy isoflavone genistein in BxPC-3 pancreatic tumor xenografts. **Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**, v. 106, n. 6, p. 1260-1268, 2006.
- MÖLLER, Frank Josef *et al.* Soy isoflavone exposure through all life stages accelerates 17 β -estradiol-induced mammary tumor onset and growth, yet reduces tumor burden, in ACI rats. **Archives of Toxicology**, v. 90, n. 8, p. 1907-1916, 2016.
- MONTGOMERY, Jeffrey S.; PRICE, Douglas K.; FIGG, William D. The androgen receptor gene and its influence on the development and progression of prostate cancer. **The Journal of Pathology**, v. 195, n. 2, p. 138-146, 2001.
- MOON, Young Jin *et al.* Biochanin A inhibits breast cancer tumor growth in a murine xenograft model. **Pharmaceutical Research**, v. 25, n. 9, p. 2158-2163, 2008.
- MURPHY, Patricia A. *et al.* Isoflavones in retail and institutional soy foods. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 47, n. 7, p. 2697-2704, 1999.
- MURPHY, Patricia A.; BARUA, Kobita; HAUCK, Catherine C. Solvent extraction selection in the determination of isoflavones in soy foods. **Journal of Chromatography B**, v. 777, n. 1-2, p. 129-138, 2002.
- MUTHYALA, Rajeev S. *et al.* Equol, a natural estrogenic metabolite from soy isoflavones: convenient preparation and resolution of R-and S-equols and their differing binding and biological activity through estrogen receptors alpha and beta. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 6, p. 1559-1567, 2004.
- NAKAJIMA, Nobuyoshi *et al.* Analysis of isoflavone content in tempeh, a fermented soybean, and preparation of a new isoflavone-enriched tempeh. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, v. 100, n. 6, p. 685-687, 2005.
- NILSSON, Stefan; KOEHLER, Konrad F.; GUSTAFSSON, Jan-Åke. Development of subtype-selective oestrogen receptor-based therapeutics. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 10, n. 10, p. 778-792, 2011.
- NISHIO, Kazuko *et al.* Consumption of soy foods and the risk of breast cancer: findings from the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. **Cancer Causes & Control**, v. 18, n. 8, p. 801-808, 2007.

- OGAWARA, HIROSHI *et al.* Inhibition of tyrosine protein kinase activity by synthetic isoflavones and flavones. **The Journal of Antibiotics**, v. 42, n. 2, p. 340-343, 1989.
- OKURA, Akira *et al.* Effect of genistein on topoisomerase activity and on the growth of [Val 12] Ha-ras-transformed NIH 3T3 cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 157, n. 1, p. 183-189, 1988.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. CANCER DE MAMA. Disponível em: <<https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>> Acesso em: 22 out 2019.
- ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE. Folha Informativa – Câncer. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094> Acesso em: 22 out 2019.
- OSENI, Tawakalitu *et al.* Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens. **Planta Médica**, v. 74, n. 13, p. 1656-1665, 2008.
- OTIENO, D. O.; ASHTON, J. F.; SHAH, N. P. Isoflavone phytoestrogen degradation in fermented soymilk with selected β -glucosidase producing *L. acidophilus* strains during storage at different temperatures. **International Journal of Food Microbiology**, v. 115, n. 1, p. 79-88, 2007.
- OTTO, Tobias; SICINSKI, Piotr. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 17, n. 2, p. 93-115, 2017.
- OZES, Osman Nidai *et al.* NF- κ B activation by tumour necrosis factor requires the Akt serine–threonine kinase. **Nature**, v. 401, n. 6748, p. 82-85, 1999.
- OZKAN, Emine Elif. Plasma and tissue insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) as a prognostic marker for prostate cancer and anti-IGF-IR agents as novel therapeutic strategy for refractory cases: a review. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 344, n. 1-2, p. 1-24, 2011
- PABICH, Marzena; MATERSKA, Małgorzata. Biological Effect of Soy Isoflavones in the Prevention of Civilization Diseases. **Nutrients**, v. 11, n. 7, p.1 -13, 2019.
- PABONA, John Mark P. *et al.* The soybean peptide lunasin promotes apoptosis of mammary epithelial cells via induction of tumor suppressor PTEN: similarities and distinct actions from soy isoflavone genistein. **Genes & Nutrition**, v. 8, n. 1, p. 79-90, 2013.

- PAGLIACCI, M. C. *et al.* Growth-inhibitory effects of the natural phyto-oestrogen genistein in MCF-7 human breast cancer cells. **European Journal of Cancer**, v. 30, n. 11, p. 1675-1682, 1994.
- PANCHE, A. N.; DIWAN, A. D.; CHANDRA, S. R. Flavonoids: an overview. **Journal of Nutritional Science**, v. 5, n.47, p.1-15, 2016.
- PANDEY, Ramesh Prasad *et al.* Glucosylation of isoflavonoids in engineered *Escherichia coli*. **Molecules and Cells**, v. 37, n. 2, p. 172, 2014.
- PARKER, L. P. *et al.* Modulation of microRNA associated with ovarian cancer cells by genistein. **European Journal of Gynaecological Oncology**, v. 30, n. 6, p. 616-621, 2009.
- PATUTINA, O. A. *et al.* New approaches for cancer treatment: antitumor drugs based on gene-targeted nucleic acids. **Acta Naturae (англоязычная версия)**, v. 1, n. 2, p. 44-60, 2009.
- PETERSON, Greg; BARNES, Stephen. Genistein and biochanin A inhibit the growth of human prostate cancer cells but not epidermal growth factor receptor tyrosine autophosphorylation. **The Prostate**, v. 22, n. 4, p. 335-345, 1993.
- PETERSON, Greg; BARNES, Stephen. Genistein inhibits both estrogen and growth factor-stimulated proliferation of human breast cancer cells. **Cell growth & differentiation: the molecular biology journal of the American Association for Cancer Research**, v. 7, n. 10, p. 1345-1351, 1996.
- PETERSON, T. Greg *et al.* Metabolism of the isoflavones genistein and biochanin A in human breast cancer cell lines. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 68, n. 6, p. 1505-1511, 1998.
- PIENTA, Kenneth J.; ESPER, Peggy S. Risk factors for prostate cancer. **Annals of Internal Medicine**, v. 118, n. 10, p. 793-803, 1993.
- POLLAK, Michael N.; SCHERNHAMMER, Eva S.; HANKINSON, Susan E. Insulin-like growth factors and neoplasia. **Nature Reviews Cancer**, v. 4, n. 7, p. 505-518, 2004.
- PORKKA, Kati P.; VISAKORPI, Tapio. Molecular mechanisms of prostate cancer. **European Urology**, v. 45, n. 6, p. 683-691, 2004.
- PRIETSCH, R. F. *et al.* Genistein induces apoptosis and autophagy in human breast MCF-7 cells by modulating the expression of proapoptotic factors and oxidative stress enzymes. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 390, n. 1-2, p. 235-242, 2014.

- RABIAU, Nadege *et al.* miRNAs differentially expressed in prostate cancer cell lines after soy treatment. **In vivo**, v. 25, n. 6, p. 917-921, 2011.
- RAWLA, Prashanth. Epidemiology of Prostate Cancer. **World journal of Oncology**, v. 10, n. 2, p. 63-89, 2019.
- REGER, Michael K. *et al.* Dietary intake of isoflavones and coumestrol and the risk of prostate cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. **International Journal of Cancer**, v. 142, n. 4, p. 719-728, 2018.
- REINLI, Kathrin; BLOCK, Gladys. Phytoestrogen content of foods—a compendium of literature values. **Nutrition and Cancer**, v. 26, n. 2, p. 123-148, 1996.
- RICE, Lori *et al.* Mechanisms of the growth inhibitory effects of the isoflavonoid biochanin A on LNCaP cells and xenografts. **The Prostate**, v. 52, n. 3, p. 201-212, 2002.
- RICHARDSON, Timothy E.; SIMPKINS, James W. R- and S-Equol have equivalent cytoprotective effects in Friedreich's Ataxia. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 13, n. 12, p. 1-6, 2012.
- RIGALLI, Juan Pablo *et al.* Regulation of multidrug resistance proteins by genistein in a hepatocarcinoma cell line: impact on sorafenib cytotoxicity. **PLoS One**, v. 10, n. 3, p. 1-19, 2015.
- RIGALLI, Juan Pablo *et al.* The phytoestrogen genistein enhances multidrug resistance in breast cancer cell lines by translational regulation of ABC transporters. **Cancer Letters**, v. 376, n. 1, p. 165-172, 2016.
- RIGALLI, Juan Pablo *et al.* The phytoestrogens daidzein and equol inhibit the drug transporter BCRP/ABCG2 in breast cancer cells: potential chemosensitizing effect. **European Journal of Nutrition**, v. 58, n. 1, p. 139-150, 2017.
- RIZZO, Gianluca; BARONI, Luciana. Soy, soy foods and their role in vegetarian diets. **Nutrients**, v. 10, n. 1, p. 1-51, 2018.
- ROMAGNOLO, Donato F. *et al.* Genistein prevents BRCA1 CpG methylation and proliferation in human breast cancer cells with activated aromatic hydrocarbon receptor. **Current Developments in Nutrition**, v. 1, n. 6, p. 1-11, 2017.
- ROMASHKOVA, Julia A.; MAKAROV, Sergei S. NF- κ B is a target of AKT in anti-apoptotic PDGF signalling. **Nature**, v. 401, n. 6748, p. 86-90, 1999.
- RUIZ-LARREA, M. Begona *et al.* Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones. **Free Radical Research**, v. 26, n. 1, p. 63-70, 1997.

- RUSSO, Alessandra *et al.* Genistin inhibits UV light-induced plasmid DNA damage and cell growth in human melanoma cells. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 17, n. 2, p. 103-108, 2006.
- SARASIN, Alain. An overview of the mechanisms of mutagenesis and carcinogenesis. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 544, n. 2-3, p. 99-106, 2003.
- SARKAR, Fazlul H.; LI, Yiwei. Soy isoflavones and cancer prevention: clinical science review. **Cancer Investigation**, v. 21, n. 5, p. 744-757, 2003.
- SARKAR, Fazlul H.; LI, Yiwei. The role of isoflavones in cancer chemoprevention. **Front Biosci**, v. 9, n. 1, p. 2714-2724, 2004.
- SARKAR, Fazlul H.; LI, Yiwei. Using chemopreventive agents to enhance the efficacy of cancer therapy. **Cancer Research**, v. 66, n. 7, p. 3347-3350, 2006.
- SATHYAMOORTHY, N.; WANG, T. T. Y. Differential effects of dietary phytoestrogens daidzein and equol on human breast cancer MCF-7 cells. **European Journal of Cancer**, v. 33, n. 14, p. 2384-2389, 1997.
- SCHMITT, E.; DEKANT, W.; STOPPER, H. Assaying the estrogenicity of phytoestrogens in cells of different estrogen sensitive tissues. **Toxicology in Vitro**, v. 15, n. 4-5, p. 433-439, 2001.
- SEGER, Rony; KREBS, Edwin G. The MAPK signaling cascade. **The FASEB Journal**, v. 9, n. 9, p. 726-735, 1995.
- SEHDEV, Vikas; LAI, James CK; BHUSHAN, Alok. Biochanin A modulates cell viability, invasion, and growth promoting signaling pathways in HER-2-positive breast cancer cells. **Journal of Oncology**, v. 2009, p. 1-10, 2009.
- SETCHELL, Kenneth DR; BROWN, Nadine M.; LYDEKING-OLSEN, Eva. The clinical importance of the metabolite equol—a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. **The Journal of Nutrition**, v. 132, n. 12, p. 3577-3584, 2002.
- SETCHELL, Kenneth DR; COLE, Sidney J. Method of defining equol-producer status and its frequency among vegetarians. **The Journal of Nutrition**, v. 136, n. 8, p. 2188-2193, 2006.
- SHARMA, Ganesh N. *et al.* Various types and management of breast cancer: an overview. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**, v. 1, n. 2, p. 109-126, 2010.

- SHU, Xiao Ou *et al.* Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 10, n. 5, p. 483-488, 2001.
- SOLOMONS, Noel W. *et al.* Bioavailability of zinc from a diet based on isolated soy protein: application in young men of the stable isotope tracer, ⁷⁰Zn. **The Journal of Nutrition**, v. 112, n. 10, p. 1809-1821, 1982.
- SONG, Lihua *et al.* Radioprotective effects of genistein on HL-7702 cells via the inhibition of apoptosis and DNA damage. **Cancer letters**, v. 366, n. 1, p. 100-111, 2015.
- SOUZA, Liliana R. *et al.* Genistein protects hematopoietic stem cells against G-CSF-induced DNA damage. **Cancer Prevention Research**, v. 7, n. 5, p. 534-544, 2014.
- SPINOZZI, Fabrizio *et al.* The natural tyrosine kinase inhibitor genistein produces cell cycle arrest and apoptosis in Jurkat T-leukemia cells. **Leukemia Research**, v. 18, n. 6, p. 431-439, 1994.
- STOICA, Gerald E. *et al.* Estradiol rapidly activates Akt via the ErbB2 signaling pathway. **Molecular Endocrinology**, v. 17, n. 5, p. 818-830, 2003.
- STOPPER, H.; SCHMITT, E.; KOBAS, K. Genotoxicity of phytoestrogens. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 574, n. 1-2, p. 139-155, 2005.
- SU, Shu-Jem *et al.* The potential of soybean foods as a chemoprevention approach for human urinary tract cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 6, n. 1, p. 230-236, 2000.
- SUN, Meng-Yao *et al.* Daidzein: A review of pharmacological effects. **African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines**, v. 13, n. 3, p. 117-132, 2016.
- SUN, Qingmin *et al.* Genistein inhibits growth of human uveal melanoma cells and affects microRNA-27a and target gene expression. **Oncology Reports**, v. 22, n. 3, p. 563-567, 2009.
- SZLISZKA, Ewelina *et al.* The dietary isoflavone biochanin-A sensitizes prostate cancer cells to TRAIL-induced apoptosis. In: **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**. Elsevier, p. 331-342, 2013.
- SZLISZKA, Ewelina; KROL, Wojciech. Soy isoflavones augment the effect of TRAIL-mediated apoptotic death in prostate cancer cells. **Oncology Reports**, v. 26, n. 3, p. 533-541, 2011.

- TAN, Ming; YAO, Jun; YU, Dihua. Overexpression of the c-erbB-2 gene enhanced intrinsic metastasis potential in human breast cancer cells without increasing their transformation abilities. **Cancer Research**, v. 57, n. 6, p. 1199-1205, 1997.
- TANAKA, Takuji *et al.* Inhibitory effects of estrogenic compounds, 4-nonylphenol and genistein, on 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene-induced ovarian carcinogenesis in rats. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 52, n. 1, p. 38-45, 2002.
- TEPAVČEVIĆ, Vesna *et al.* Isoflavone composition, total polyphenolic content, and antioxidant activity in soybeans of different origin. **Journal of Medicinal Food**, v. 13, n. 3, p. 657-664, 2010.
- THAM, Doris M.; GARDNER, Christopher D.; HASKELL, William L. Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 83, n. 7, p. 2223-2235, 1998.
- TONETTI, Debra A. *et al.* The effect of the phytoestrogens genistein, daidzein, and equol on the growth of tamoxifen-resistant T47D/PKCa. **HNUC**, v. 58, n. 2, p. 222-229, 2007.
- TORRE, Lindsey A. *et al.* Global cancer statistics, 2012. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 65, n. 2, p. 87-108, 2015.
- TROSKO, James E. *et al.* The role of human adult stem cells and cell-cell communication in cancer chemoprevention and chemotherapy strategies. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 591, n. 1-2, p. 187-197, 2005.
- TSUBOY, Marcela S. *et al.* Genistein at maximal physiologic serum levels induces G0/G1 arrest in MCF-7 and HB4a cells, but not apoptosis. **Journal of Medicinal Food**, v. 17, n. 2, p. 218-225, 2014.
- TSUBOY, Marcela Stefanini Ferreira. Efeito das isoflavonas da soja daidzeína e genisteína em células MCF-7, HB4 e OVCAR-3: estudo da citotoxicidade, indução de apoptose, cinética de proliferação celular e expressão gênica. 2012.
- UPADHYAY, Sunil *et al.* Differential sensitivity of normal and malignant breast epithelial cells to genistein is partly mediated by p21WAF1. **Clinical Cancer Research**, v. 7, n. 6, p. 1782-1789, 2001.

- VALACHOVICOVA, Tatiana *et al.* Soy isoflavones suppress invasiveness of breast cancer cells by the inhibition of NF- κ B/AP-1-dependent and-independent pathways. **International Journal of Oncology**, v. 25, n. 5, p. 1389-1395, 2004.
- VAN DUURSEN, Majorie BM *et al.* Phytoestrogens in menopausal supplements induce ER-dependent cell proliferation and overcome breast cancer treatment in an *in vitro* breast cancer model. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 269, n. 2, p. 132-140, 2013.
- VAN RIGGELEN, Jan; YETIL, Alper; FELSHER, Dean W. MYC as a regulator of ribosome biogenesis and protein synthesis. **Nature Reviews Cancer**, v. 10, n. 4, p. 301-309, 2010.
- VAN SICKLE, Gregory J. *et al.* Milk-and soy protein-induced enterocolitis: evidence for lymphocyte sensitization to specific food proteins. **Gastroenterology**, v. 88, n. 6, p. 1915-1921, 1985.
- VERMEULEN, Katrien; VAN BOCKSTAELE, Dirk R.; BERNEMAN, Zwi N. The cell cycle: a review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. **Cell Proliferation**, v. 36, n. 3, p. 131-149, 2003.
- VIRK-BAKER, Mandeep K. *et al.* S(-) equol producing status not associated with breast cancer risk among low isoflavone-consuming US postmenopausal women undergoing a physician-recommended breast biopsy. **Nutrition Research**, v. 34, n. 2, p. 116-125, 2014.
- VITALE, Daniela Cristina *et al.* Isoflavones: estrogenic activity, biological effect and bioavailability. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 38, n. 1, p. 15-25, 2013.
- WAKAI, Kenji *et al.* Dietary intake and sources of isoflavones among Japanese. **Nutrition and Cancer**, v. 33, n. 2, p. 139-145, 1999.
- WALTER, E. D. Genistin (an isoflavone glucoside) and its aglucone, genistein, from soybeans. **Journal of the American Chemical Society**, v. 63, n. 12, p. 3273-3276, 1941.
- WANG, Qiong *et al.* Effects of high-order interactions among IGFBP-3 genetic polymorphisms, body mass index and soy isoflavone intake on breast cancer susceptibility. **PloS one**, v. 11, n. 9, p.1-15, 2016.

- WANG, Qiong *et al.* Genetic and dietary determinants of insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF binding protein (BP)-3 levels among Chinese women. **PloS one**, v. 9, n. 10, p. 1-9, 2014.
- WANG, Shihua; DEGROFF, Valerie L.; CLINTON, Steven K. Tomato and soy polyphenols reduce insulin-like growth factor-I-stimulated rat prostate cancer cell proliferation and apoptotic resistance *in vitro* via inhibition of intracellular signaling pathways involving tyrosine kinase. **The Journal of Nutrition**, v. 133, n. 7, p. 2367-2376, 2003.
- WANG, Yun *et al.* The red clover (*Trifolium pratense*) isoflavone biochanin A inhibits aromatase activity and expression. **British Journal of Nutrition**, v. 99, n. 2, p. 303-310, 2008.
- WARTH, Benedikt *et al.* Metabolomics reveals that dietary xenoestrogens alter cellular metabolism induced by palbociclib/letrozole combination cancer therapy. **Cell Chemical Biology**, v. 25, n. 3, p. 291-300, 2018.
- WEI, Yanan K. *et al.* Genistein induces cytochrome P450 1B1 gene expression and cell proliferation in human breast cancer MCF-7 cells. **Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology**, v. 34, n. 2, p. 153-159, 2015.
- WILLIAMS, Gareth H.; STOEBER, Kai. The cell cycle and cancer. **The Journal of Pathology**, v. 226, n. 2, p. 352-364, 2012.
- WONG, Rebecca SY. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 30, n. 1, p.1-14, 2011.
- WOOD, Charles E. *et al.* Dietary soy isoflavones inhibit estrogen effects in the postmenopausal breast. **Cancer Research**, v. 66, n. 2, p. 1241-1249, 2006.
- WU, Anna H. *et al.* Double-blind randomized 12-month soy intervention had no effects on breast MRI fibroglandular tissue density or mammographic density. **Cancer Prevention Research**, v. 8, n. 10, p. 942-951, 2015.
- WUTTKE, Wolfgang; JARRY, Hubertus; SEIDLOVÁ-WUTTKE, Dana. Isoflavones—safe food additives or dangerous drugs? **Ageing Research Reviews**, v. 6, n. 2, p. 150-188, 2007.
- XIA, Jun *et al.* Genistein inhibits cell growth and induces apoptosis through up-regulation of miR-34a in pancreatic cancer cells. **Current Drug Targets**, v. 13, n. 14, p. 1750-1756, 2012.

- XIA, Jun *et al.* Genistein inhibits cell growth and invasion through regulation of miR-27a in pancreatic cancer cells. **Current Pharmaceutical Design**, v. 20, n. 33, p. 5348-5353, 2014.
- XU, Linlin *et al.* Oncogenic MicroRNA-27a is a target for genistein in ovarian cancer cells. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)**, v. 13, n. 7, p. 1126-1132, 2013.
- YAMABE, Shigeo *et al.* Effect of soybean varieties on the content and composition of isoflavone in rice-koji miso. **Food Chemistry**, v. 100, n. 1, p. 369-374, 2007.
- YU, Lunyin; BLACKBURN, George L.; ZHOU, Jin-Rong. Genistein and daidzein downregulate prostate androgen-regulated transcript-1 (PART-1) gene expression induced by dihydrotestosterone in human prostate LNCaP cancer cells. **The Journal of Nutrition**, v. 133, n. 2, p. 389-392, 2003.
- ZAHEER, Khalid; HUMAYOUN AKHTAR, M. An updated review of dietary isoflavones: nutrition, processing, bioavailability and impacts on human health. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 57, n. 6, p. 1280-1293, 2017.
- ZHANG, Xiyuan *et al.* Lifetime genistein intake increases the response of mammary tumors to tamoxifen in rats. **Clinical Cancer Research**, v. 23, n. 3, p. 814-824, 2017.
- ZHAO, Qingxia *et al.* Genistein targets the cancerous inhibitor of PP2A to induce growth inhibition and apoptosis in breast cancer cells. **International Journal of Oncology**, v. 49, n. 3, p. 1203-1210, 2016.
- ZHENG, W. *et al.* Anti-invasion effects of R-and S-enantiomers of equol on prostate cancer PC3, DU145 cells. **Wei sheng yan jiu = Journal of Hygiene Research**, v. 40, n. 4, p. 423-5, 430, 2011.
- ZHOU, Jin-Rong *et al.* Soybean phytochemicals inhibit the growth of transplantable human prostate carcinoma and tumor angiogenesis in mice. **The Journal of Nutrition**, v. 129, n. 9, p. 1628-1635, 1999.
- ZHOU, Yanhong; LEE, Amy S. Mechanism for the suppression of the mammalian stress response by genistein, an anticancer phytoestrogen from soy. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 90, n. 5, p. 381-388, 1998.