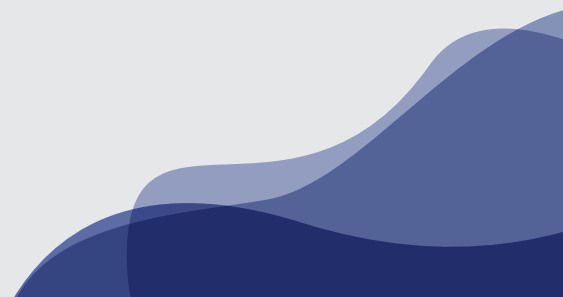
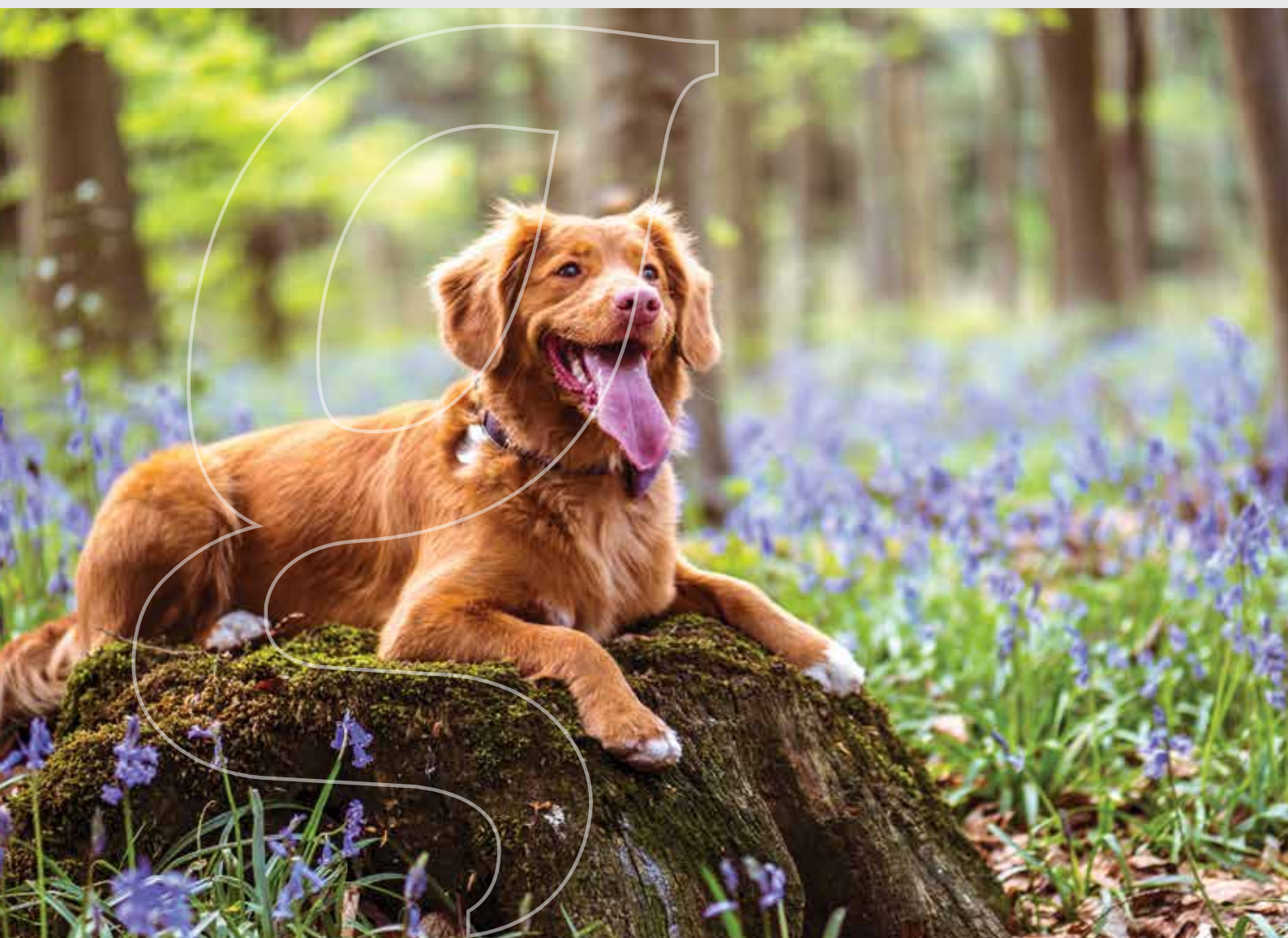


INFORMATIVO TÉCNICO





ABORDAGEM NUTRICIONAL PARA O PACIENTE ONCOLÓGICO

M.V. Msc Luis Fernando de Moraes

INTRODUÇÃO

As neoplasias são as principais causas de mortalidade na espécie canina, sendo definidas como crescimento atípico e proliferação desordenada e invasiva, causada por mutações no DNA celular em decorrência de fatores ambientais, genéticos e epigenéticos como alimentação e o estilo de vida, representando 5% dos casos.

(JEAN W DODDS et al., 2015)

No câncer, temos a proliferação celular desordenada, onde inúmeros fatores moleculares foram alterados com um único objetivo: a sobrevivência, mesmo em um ambiente hostil. (JOSE FELIPE JUNIOR, 2017)

Para isso, utilizam diversas estratégias para concretizar este objetivo, como aumento da glicólise anaeróbica, aumento da glutathione no interior da célula maligna para conferir proteção antioxidante e redução da apoptose, aumento das vias proliferativas, alterações no metabolismo mitocondrial, alterações de pH intra e extra celular, alterações no potencial da membrana celular.

(JOSE FELIPE JUNIOR, 2017)

Os pacientes oncológicos geralmente apresentam alterações metabólicas, tanto no equilíbrio de nutrientes como na demanda energética. Promover uma terapia nutricional é fundamental para minimizar ou eliminar esses efeitos indesejáveis, pois os nutracêuticos atuam diretamente nessas alterações provocadas pelas neoplasias (JEAN W DODDS et al., 2015).

Para combate das células tumorais, a terapia nutricional contribui para o fortalecimento do sistema imunológico e também na apoptose das células neoplásicas, atuando em diversos mecanismos moleculares, como no equilíbrio de nutrientes e demanda energética (JEAN W DODDS et al., 2015).

NUTRIÇÃO E SUPLEMENTAÇÃO NO CÂNCER

No tratamento do câncer não podemos esquecer do aporte nutricional e também da suplementação de substâncias que fortaleçam o sistema imunológico do paciente, assim, o organismo terá maiores condições de recuperação, retardando a evolução da doença e proporcionando aos pacientes maior e melhor qualidade de vida (VICENZO ZAPPIA, 2015).

Vários nutracêuticos apresentam importantes efeitos no suporte nutricional nos pacientes oncológicos com inúmeros estudos comprovando os seus mecanismos de ação (JOSE FELIPE JUNIOR, 2017).

POLIFENÓIS:

São compostos naturais presentes principalmente nas plantas, envolvidas na defesa contra diferentes tipos de estresse. Extratos contendo esses compostos são utilizados há milhares de anos na medicina oriental tradicional. (MILEO et al., 2019)

Os Polifenóis atuam em múltiplos alvos em vias e mecanismos relacionados com a carcinogênese, proliferação de células tumorais, apoptose, inflamação, disseminação metastática, angiogênese ou resistência à drogas e radiação. (PERAMAIYAN RAJENDRAN et al., 2019).

Os efeitos anticâncer dos polifenóis são atribuídos a várias vias de sinalização, inclusive gene supressor de tumor (p53). Vários polifenóis de uma ampla variedade de fontes alimentares podem regular positivamente a expressão de p53 em várias linhas celulares de câncer através de mecanismos de ação distintos. (HAROON KHAN et al., 2019).

Dentre os principais polifenóis utilizados podemos destacar o Epigallocatequina-galato, presente no chá verde, curcumina e semente de uva (PERAMAIYAN RAJENDRAN et al., 2019) Em cães, foi demonstrado o efeito citotóxico dos polifenóis em neoplasias malignas (GABRIEL SILVA et al., 2013).



EPIGALOCATEQUINA-GALATO (EGCG)

Polifenol mais abundante e mais ativo do chá verde e preto sendo poderoso agente anti-inflamatório (JOSE FELIPE JUNIOR, 2017)

Em geral, os efeitos anticâncer do EGCG são mediados por múltiplos mecanismos como: inibição da MAPK (mitogen activation protein kinases), do AP-1 (ativador protein-1), da DNA metiltransferase e da fosforilação do EGFR (epidermal growth factor receptor). Ele induz a parada do ciclo celular em G0/G1 e inibe a fosforilação do ERK1/2 (extracellular-signal-regulated kinase 1/2), do c-Jun e da COX-2 (JOSE FELIPE JUNIOR, 2017).

A administração de polifenóis em cães da raça beagle apresentou ampla distribuição tecidual e podendo exercer efeito quimiopreventivo (Swezey et al., 2003).

CURCUMINA

A curcumina é um produto natural de coloração amarela presente em grande quantidade no açafrão. A curcumina demonstrou uma ampla gama de atividades farmacológicas, incluindo efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e preventivos do câncer (HE M, 2014).

É o fitoquímico que inibe o maior número de vias de sinalização, transdução e transcrição que conhecemos e por esse motivo possui potente efeito no câncer como antiproliferativo, apoptótico, antiangiogênico e antimetastático.

(ELLA WILLENBACHER et al., 2019).



Mecanismos Moleculares de Ação da Curcumina nas Vias de Sinalização das Células Neoplásicas:

- Curcumina inibe o fenótipo células tronco e é clinicamente seguro e tolerável em combinação com quimioterapia FOLFOX (JAMES, 2015)
- Curcumina e EGCG inibem o fenótipo células tronco do câncer via diminuição da sinalização STAT3-NF-kappaB (CHUNG, 2015)
- Curcumina suprime a proliferação celular do meduloblastoma via Wnt/beta-catenina (HE, 2014)
- Inibição do NFkappaB provoca diminuição acima de 40% do crescimento do meduloblastoma (SPILLER et al, 2011).
- Curcumina induz apoptose e bloqueia a migração de células do meduloblastoma: diminuição do Bcl-2 e MMP-9 (BANGARU, 2010)
- Curcumina inibe a via Sonic Hedgehog e desencadeia apoptose em células do meduloblastoma (ELAMIN, 2010)
- Curcumina inibe células tronco do glioblastoma (SORDILLO, 2015)
- Curcumina suprime crescimento e invasão e induz apoptose diminuindo a via Skp2 (S-phase kinase associated protein 2) em células do glioma (WANG, 2015)
- Curcumina inibe a proliferação, apoptose, migração e invasão de células do melanoma A375 (ZHANG, 2015)
- Curcumina inibe a proliferação, induz apoptose e autofagia de células do glioma e induz a formação de células tronco. Acontece aumento da expressão Sox4, Sox2, e Oct4 (SHI, 2015)

IMUNONUTRIENTES NO CÂNCER

A relação entre estado nutricional e função imunológica tem sido pesquisada envolvendo determinados nutrientes que atuam desempenhando melhoria da resposta imune, apontando expectativas na proteção do organismo contra infecções, doenças autoimunes ou outras doenças como o câncer. Podemos destacar diversos nutracêuticos com esta finalidade: Beta-Glucana 1,3 e 1,6 e Vitamina D3. (VSCLAV VETVICKA, 2019).

Beta-Glucana, beta-1,3 1,6, é um polissacarídeo presente na parede celular dos cogumelos macroscópicos e fungos microscópicos. É considerado o imunoestimulante natural mais potente conhecido até o momento. Além de ativar a imunidade inata (macrófagos, células dendríticas, Natural Killer, granulócitos) e a imunidade adaptativa (linfócitos T e B), possui atividades anticâncer comprovadas (CARLOS, 2019), podendo ser utilizada em conjunto com o tratamento convencional para potencializar os resultados clínicos (ANNE GELLER, 2019).

Em cães, a suplementação com Beta-glucana 1,3 e 1,6 trouxe resultados positivos na titulação de anticorpos, hemoglobina e hematócritos durante o período de vacinação (BORIS, 2017).

Na medicina humana, um artigo fez a compilação de milhares de estudos no PubMed, demonstrando a utilização da Beta-glucana no tratamento e prevenção do câncer (KAROLINSKA, 2013).



VITAMINA D3

O hormônio D, quando ativado, exerce ações diretas ou indiretas em mais de 200 genes, envolvidos na regulação do ciclo celular, diferenciação, apoptose e angiogênese, promovendo ou inibindo a proliferação de células normais ou neoplásicas (MOCELLIN 2011).

A forma ativa da vitamina D3 é o calcitriol, o qual se liga ao VDR nuclear para determinar uma resposta genômica através da regulação da transcrição genética.

O VDR está presente em inúmeras células como: na mama, células ósseas, renais e intestinais, em células do sistema reprodutivo feminino (útero, ovário, placenta) e masculino (testículo e próstata), nas células do sistema imune e endócrino (pâncreas, hipófise, tireoide e adrenal) regulando o ciclo celular e desempenhando ações favoráveis à inibição do câncer, através de diversos mecanismos biológicos (MULLIN et al., 2007).

Por ação sobre os fatores de crescimento, pró-oncogênese e genes supressores tumorais induz a apoptose, a diferenciação e inibe a proliferação celular, assim como, a angiogênese, a invasão e a metástase tumoral (MULLIN et al., 2007).

- 1 Efeitos antiproliferativos- Reduz a proliferação celular atuando em diversos mecanismos
 - Modulação das Kinases envolvidas na proliferação celular
 - Estímulo a expressão do P21 e P27 reduzindo a proliferação celular (MOCELLIN, 2011)
 - Redução da expressão do pro-oncogene MYC (MOCELLIN 2011)
- 2 Apoptose- Estimula a morte celular programada atuando em diversos mecanismos
 - Reprime os fatores anti-apoptóticos Bcl-2 e Bcl-XI
 - Estimula os fatores pró-apoptóticos Bax, Bak e Bad
 - Estimula a ação direta das caspases envolvidas no apoptose das células
 - Reduz a expressão da telômerase, enzima que promove o aumento dos telômeros nas células cancerígenas (BONETI et al., 2013).
- 3 Angiogênese e processos inflamatórios
 - A vitamina D é um potente inibidor da angiogênese e de processos inflamatórios. Quando ativada, reduz a expressão de VEGF (vascular endothelial growth factor) que é um promotor da angiogênese e inibe a expressão da Interleucina 8, que tem ação pró-angiogênica. Exerce também ação inibitória do NFkB, que estimula atividade inflamatória (MOCELLIN 2011, POPADIC 2008).

PRINCIPAIS MECANISMOS DE AÇÕES ANTICÂNCER DA VITAMINA D3 ATIVADA.

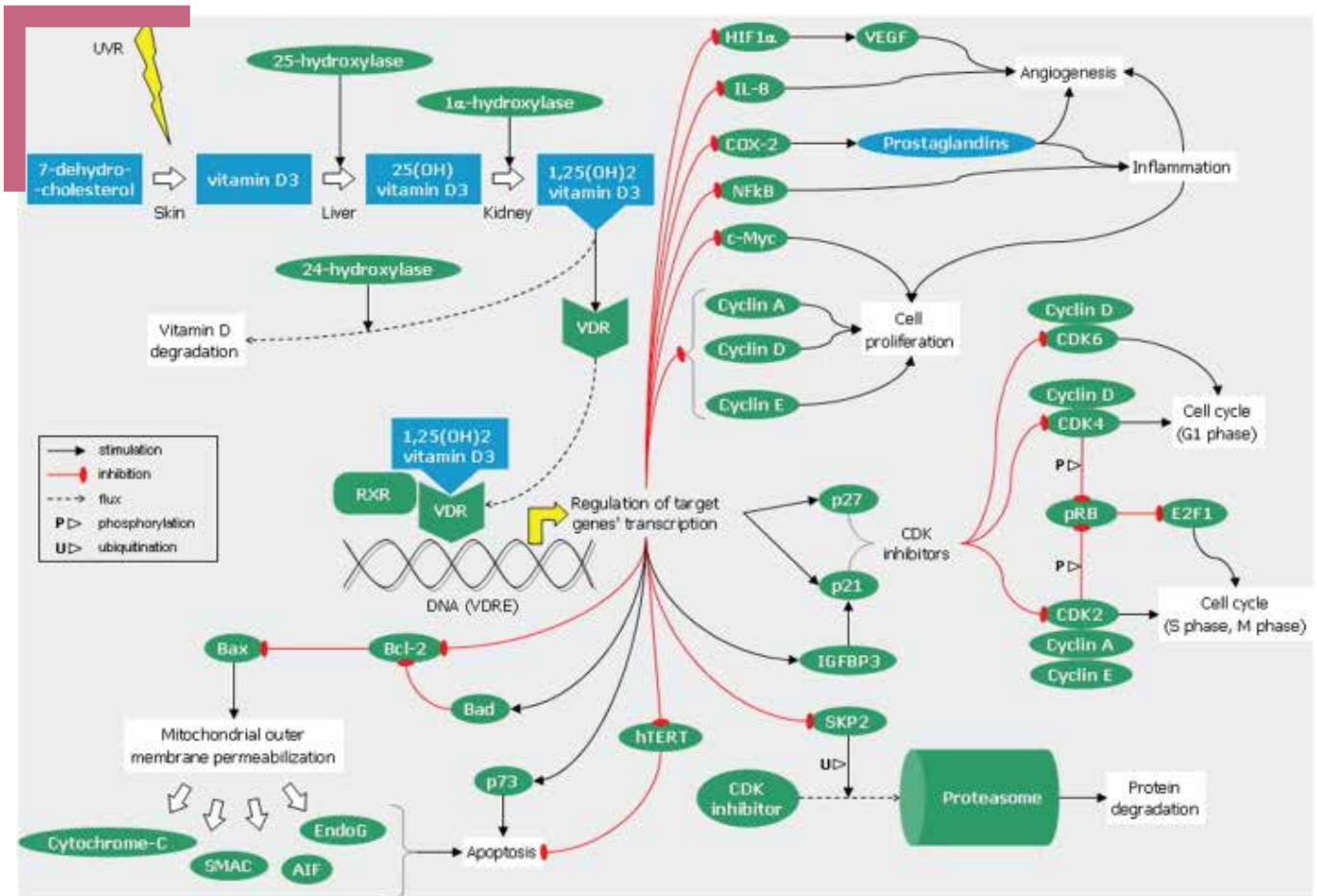


Figura 1- A figura mostra os inúmeros mecanismos moleculares do calcitriol no câncer. Os mecanismos de ação ocorrem através da ativação do fator de transcrição da vitamina D (VDR) que transcreve inúmeros genes atuando em diversos mecanismos tumorais como: redução da proliferação celular, ativação dos fatores apoptóticos, modulação da inflamação, redução da angiogênese (MOCELIN 2011).



VITAMINA D3

Em cães, diversos estudos recentes demonstram o papel relevante de níveis ideais de vitamina D3 na prevenção e tratamento de diversas neoplasias. (WAKSHLAG, 2011; HUSBANDA B, 2013; K.A.SELTING, 2014), sendo que os níveis de vitamina D3 em cães dependem diretamente da sua suplementação na dieta. Segundo pesquisas, animais com níveis ideais de vitamina D3 (100-120 ng/ml) apresentaram drástica redução na incidência de câncer (K. A. SELTING, 2014).

Nível reduzido plasmático de calcidiol foi correlacionado com mastocitoma em labradores (WAKSHLAG, 2011) e a maior incidência de linfomas, hemangiosarcomas, carcinomas e sarcomas (HUSBANDA B, 2013).

Foi verificado que existem diferenças notáveis entre os fabricantes e marcas de rações no mercado americano em relação aos níveis de vitamina D3, sugerindo que seus níveis devem ser otimizados para reduzir a incidência de câncer e inúmeras outras doenças em cães. Cerca de 95% dos cães não apresentaram os níveis ideais plasmáticos (CLARIE R SHARP, 2015).

Tabela comparativa entre os níveis plasmáticos de calcidiol 25-D e a incidência de câncer em cães:

25(OH)D (NGML-1)	ALL CANCERS HSA	BENIGN
<40 3.9 (P =0.0001)	4.1 (P =0.0001)	4.5 (P =0.0001)
<60 2.0 (P <0.0001)	2.2 (P <0.0001)	1.5 (P =0.111)
<80 1.4 (P <0.0001)	1.5 (P <0.0001)	1.4 (P =0.0001)
<100 1.1 (P =0.0003)	1.5 (P <0.0001)	1.1 (P =0.04)
>100 0.18 (P =0.08)	0.11 (P =0.12)	0.32 (P =0.25)

(K. A. Selting, 2014).

O calcitriol potencializou drasticamente o efeito da vimblastina e imatinib no tratamento de mastocitoma em cães e como agente único, em altas doses, promoveu a redução completa do tumor em 10% dos animais e em 30% ocorreu remissão parcial (MALONE et al.,2010), concluindo que esta combinação apresenta enorme utilidade clínica em cães (KENNETH M. RASSNICK, 2008)

Já os felinos portadores de doença inflamatória intestinal e linfoma intestinal, apresentaram níveis de vitamina D3 muito menores em relação a grupos controle, segundo estudos (LALOR ET AL, 2014)

VITAMINA C NO CONTROLE DO EQUILÍBRIO OXIDATIVO NO CÂNCER

A nutrição ainda pode atuar na regulação do status oxidativo no câncer.

A vitamina C atua reduzindo os níveis de glutathione intracelulares através da inibição do fator Nrf2 e também em sua forma oxidada roubando elétrons da glutathione e promovendo a sua oxidação.

A célula neoplásica necessita de glutathione (antioxidante primário) para sua proteção e redução do apoptose (ANITA BANSAL, 2018). A utilização da vitamina C é vista como um nutriente promissor no tratamento do câncer (UETAKI et al., 2015).

Principais mecanismos de ação da vitamina C no câncer:

- Potencializar os efeitos da quimioterapia, reduzindo a capacidade antioxidante neoplásica
- Redução da glutathione intracelular
- Aumento do apoptose da célula maligna (TAKAHISA TARUMOTO, 2004; ZOHREH MOSTAFAVI-POUR 2017; JIAYU ZHUA et al, 2016)

A síntese de glutathione no organismo depende principalmente de um fator de transcrição chamado Keap1-Nrf2.

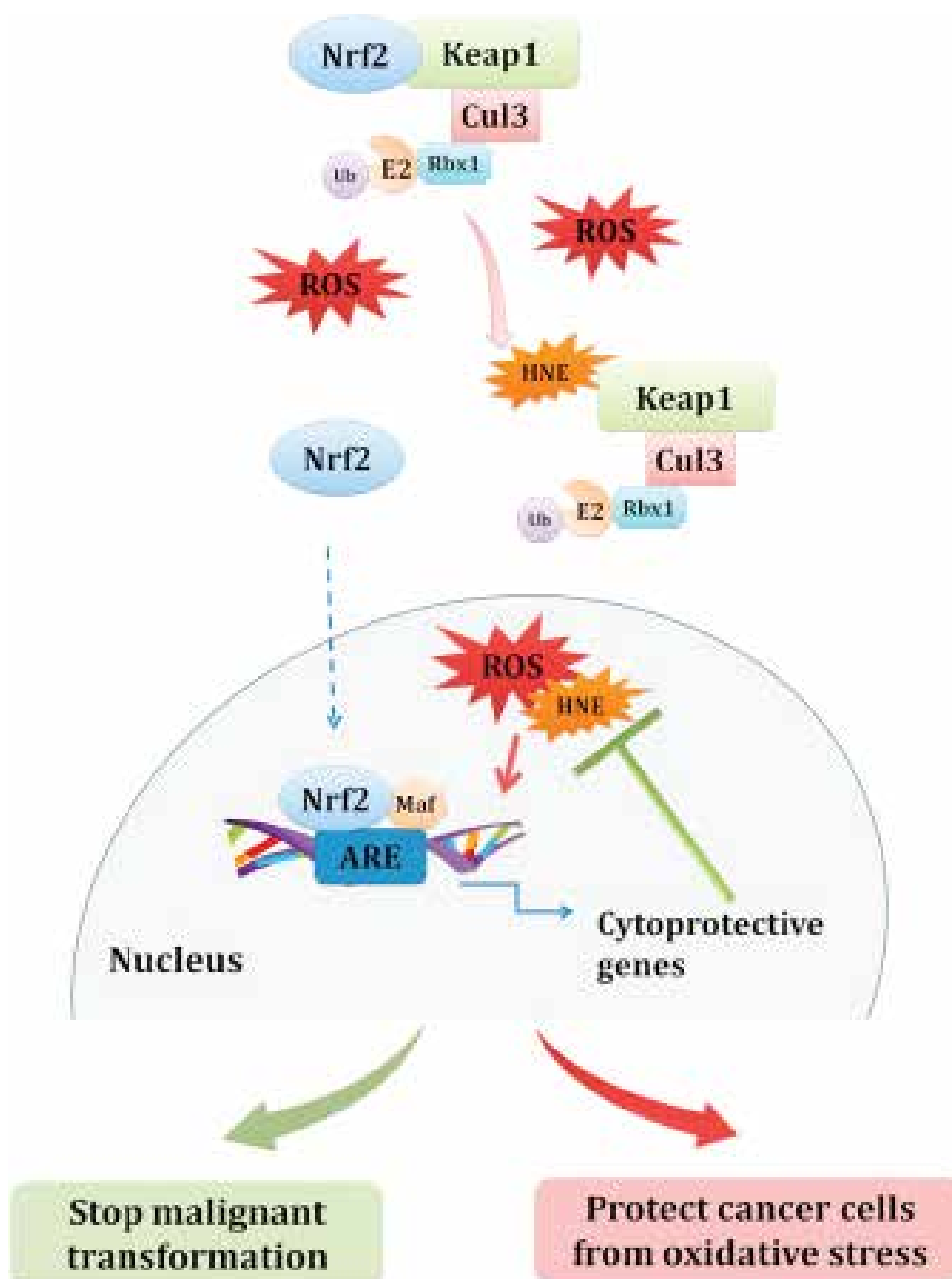
A via Keap1-Nrf2 é o principal regulador das respostas citoprotetoras ao estresse oxidativo e eletrolítico regulando uma ampla variedade de genes, especialmente para síntese de enzimas antioxidantes e destoxificação. Estes mecanismos são importantes para a prevenção do câncer em tecidos normais e pré malignos, mas na presença do câncer instalado esta via torna-se um importante mecanismo de defesa tumoral aumentando a sua resistência e reduzindo a apoptose. (EMILIA KANSANEN 2013; LIDIJA MILKOVIC et al, 2017)

O NRF2 é considerado um dos principais contribuintes para a sobrevivência celular e equilíbrio do estresse oxidativo, células neoplásicas fazem alta expressão deste fator como mecanismo de proteção e sobrevivência, sendo um dos principais fatores de resistência a quimioterapia e radioterapia (EMILIA KANSANEN, 2013; LIDIJA MILKOVIC et al, 2017)

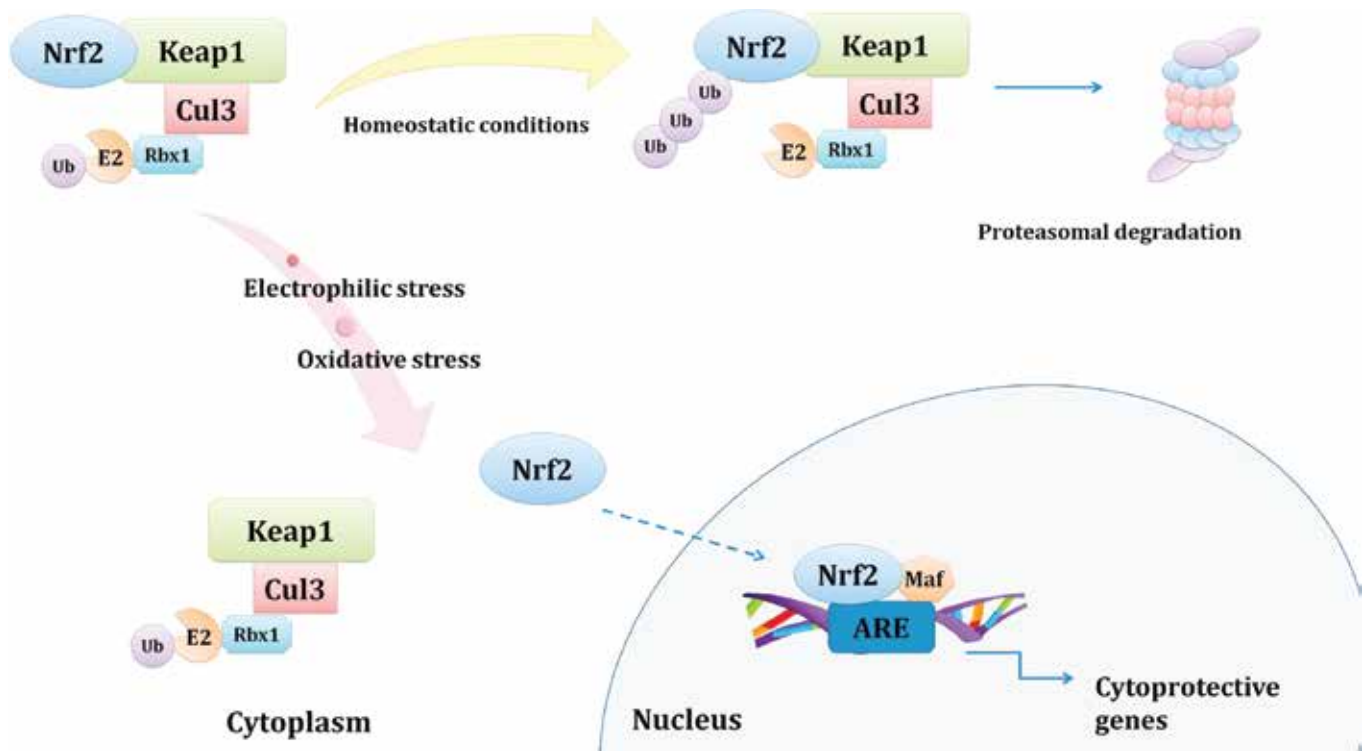


O NRF2 é considerado um dos principais contribuintes para a sobrevivência celular e equilíbrio do estresse oxidativo, células neoplásicas fazem alta expressão deste fator como mecanismo de proteção e sobrevivência, sendo um dos principais fatores de resistência a quimioterapia e radioterapia (EMILIA KANSANEN, 2013; LIDIJA MILKOVIC et al, 2017).

FIGURA 2- TRANSCRIÇÃO DE GENES VIA NRF2



(LIDIJA MILKOVIC et al, 2017)



Em condições homeostáticas, o Nrf2 está ligado ao seu repressor Keap1 e, portanto, sujeito a degradação dependente da ubiquitina em proteassomas. No entanto, em condições de estresse, o Nrf2 é liberado do Keap1 e translocado para o núcleo, fazendo as transcrições de genes antioxidantes e antioptóticos (LIDIJA MILKOVIC et al, 2017).

CONCLUSÃO

Os nutracêuticos são agentes promissores na prevenção de neoplasias, no tratamento do câncer em cães e gatos e podem ser associados ao tratamento convencional potencializando os resultados clínicos.

Os compostos discutidos atuam em diversos mecanismos moleculares do câncer, tanto na prevenção quanto no tratamento da doença, proporcionando aos pacientes melhor qualidade de vida, suporte imune, equilíbrio oxidativo, aumento da apoptose e maior tolerância a quimioterapia.

Estabelecer a terapia nutracêutica torna-se um importante aliado na estratégia de combate e prevenção ao câncer.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

- 1) ANKITA BANSAL and M. CELESTE SIMON. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. *Journal of Cell Biology*, June 2018.
- 2) ALEEM E. β -Glucans and their Applications in Cancer Therapy: Focus on Human Studies. *Anticancer Agents Med Chem*. 2013 Jun;13(5):709-19
- 3) ANNA MARIA MILEO, PAOLA NISTICÒ, AND STEFANIA MICCADEI Polyphenols: Immunomodulatory and Therapeutic Implication in Colorectal Cancer *Front Immunol*. 2019; 10: 729.
- 4) BORIS VOJTEK, JANA MOJŽIŠOVÁ, PETER SMRČO & MONIKA DRÁŽOVSKÁ. Effects of orally administered β - 1,3/1,6 - glucan on vaccination responses and immunological parameters in dogs *Food and Agricultural Immunology*, 2017.
- 5) CHUNG SS, VADGAMA JV. Curcumin and epigallocatechin gallate inhibit the cancer stem cell phenotype via down-regulation of STAT3-NF κ B signaling. *Anticancer Res*. Jan;35(1):39-46. 2015
- 6) CLAIRE R. SHARP, KIM A. Selting and Randy Ringold, The effect of diet on serum 25 hydroxyvitamin D concentrations in dogs Sharp et al. *BMC Res Notes* (2015) 8:442
- 7) WILLENBACHER, ELLA; Z., KHAN; MUJICA, SARA; TRAPANI, DARIO; HUSSAIN, SADAQAT; WOLF, DOMINIK; WILLENBACHER, WOLFGANG; SPIZZO, GILBERT; SEEBER, ANDREAS. (2019). Curcumin: New Insights into an Ancient Ingredient against Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 20. 1808.
- 8) F. USTUN ALKAN, C. ANLAS, S. CINAR, F. YILDIRIM, O. USTUNER1 , T. BAKIREL1, A. GUREL. Effects of curcumin in combination with cyclophosphamide on canine mammary tumour cell lines *Veterinarni Medicina*, 59, 2014 (11): 553–572.
- 9) GABRIEL SILVA, ANA LÚCIA FACHIN, RENÉ O. BELEBONI, SUZELEI C. FRANÇA and MOZART MARINS. In Vitro Action of Flavonoids in the Canine Malignant Histiocytic Cell Line DH82 *Molecules* 2013, 18, 15448-15463.
- 10) HAROON KHAN, MARCELLA REALE, HAMMAD ULLAH, ANTONI SUREDA, SILVIA TEJADA, YING WANG, ZHANG JIN, JIANBO XIAO. Anti-cancer effects of polyphenols via targeting p53 signaling pathway: updates and future directions. *Biotechnology Advances* 18 april, 2019.
- 11) MISI HE, YU LI, LI ZHANG, LONGJIANG LI, YI SHEN, LING LIN, WEIPING ZHENG, LI CHEN, XIUWU BIAN, HO-KEUNG NG and LI TANG. Curcumin suppresses cell proliferation through inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in medulloblastoma. *Oncol Rep*. Jul;32(1):173-80. 2014.
- 12) JEAN W DODDS, DIANA R. LAVERDESE. *Book Canine Nutrigenomics: The New Science of Feeding Your Dog for optimum health*, 2015.
- 13) JIAYU ZHUA, HUIHUI WANGA, FENG CHENB, JINGQI FUA, YUANYUAN XU, YONGYONG HOUA, HENRY H. KOUA, CHENG ZHAIA, M. BUD NELSONC, QIANG ZHANGD, MELVIN E. ANDERSENE, JINGBO PIAAN. Overview of chemical inhibitors of the Nrf2-ARE signaling pathway and their potential applications in cancer therapy. *Free Radical Biology and Medicine* 10 september 2016.
- 14) JOSÉ FELIPE JUNIOR. *Livro a Medicina 50 anos depois. Integração oncologia e Medicina interna para aumentar a eficácia terapêutica*. Editora biomolecular, 1 edição maio de 2017.
- 15) LALOR S, SCHWARTZ, TITMARSH, REED, TASKER, BOLAND, BERRY, GUNN-MOORE, BERRY, MELLANLY. Cats with inflammatory bowel disease and intestinal small cell lymphoma have low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Vet Intern Med*. 2014 Mar-Apr;28(2):351-5. doi: 10.1111/jvim.12294. Epub 2014 Jan 16.
- 16) LIDIJA MILKOVIC, NEVEN ZARKOVIC, LUCIANO SASO. Controversy about pharmacological modulation of Nrf2 for cancer therapy. *Redox Biology* Volume 12, August 2017, Pages 727-732.
- 17) COLITTI M, GASPARDO B, DELLA PRAIA, SCAINI C, STEFANON B. Transcriptome modification of white blood cells after dietary administration of curcumin and non-steroidal anti-inflammatory drug in osteoarthritic affected dogs *Veterinary Immunology and Immunopathology* Volume 147, Issues 3–4, 30 June 2012, Pages 136-146
- 18) MALONE KK, RASSNICK KM, WALKSHLAG JJ, JOHNSON CS, RUSSELL DS, AL-SARAAFR, RUSLANDER DM, TRUMP DH. Calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol) enhances mast cell tumour chemotherapy and receptor tyrosine kinase inhibitor activity in vitro and has single-agent activity against spontaneously occurring canine mast cell tumours. *Vet Comp Oncol*. 2010 Sep;8(3):209-220
- 19) MEGUMI UETAKI, SHO TABATA, FUMIE NAKASUKA, TOMOYOSHI SOGA. Metabolomic alterations in human cancer cells by vitamin C-induced oxidative stress. *Nature* 9 September 2015.
- 20) MEINA TEI, KAZUYUKI UCHIDA, MAYU MUTSUGA, JAMES K. CHAMBERS, HIROYUKI NAKAYAMA. The Binding of Curcumin to Various Types of Canine Amyloid Proteins; *J. Vet. Med. Sci.* 74(4): 481–483, 2012.

- 21) MULLIN GE, DOBS A. Vitamin D and its role in cancer and immunity: A prescription for sunlight. *Nutr Clin Pract* 2007; 22:305-322.
- 22) MOCELLIN S. Vitamin D and cancer. Deciphering the truth. *BiochimBiophys Acta*. 2011;1816(2):172-8
- 23) PETR SIMA, JOSEF RICHTER and VACLAV VETVICKA Glucans as New Anticancer Agents *ANTICANCER RESEARCH* 39: 3373-3378 (2019).
- 24) PERAMAIYAN RAJENDRAN, ABDULLAH M ALZAHIRANI, THAMARAISELVAN RENGARAJAN. Polyphenols and Cancer. *Fontiers in Anti-Cancer Drug Discovery*, 2019, Vol.10,62-110
- 25) ROBERT R. SWEZEY, DAPHNE E. ALDRIDGE, SUSANNA E. LEVALLEY, JAMES A. CROWELL, YUKIHIKO HARA, AND CAROL E. Green Absorption, Tissue Distribution and SHI L, et al . Curcumin induces glioma stem-like cell formation. *Neuroreport*. Feb 11;26(3):167-72. 2015.
- 26) ROCHELE DA SILVA BONETI, RENATO BORGES FAGUNDES- Revisão Vitamina D e câncer- *Revista da AMRIGS*, Porto Alegre, 57(1); 71-77, jan-març- 2013.
- 27) SITA S. WITHERS, DANIEL YORK, ERIK JOHNSON, SAMI AL-NADAF, KATHERINE A. SKORUPSKI, CARLOS O. RODRIGUES, JENNA H. BURTON, TERI GUERRERO, KRISTE SEIN, LUKE WITTENBURG, ROBERT B. REBHUN. In Vitro and in vivo activity of liposome-encapsulated curcumin for naturally occurring canine cancers. *Veterinary and Comparative Oncology*. 08 August 2018.
- 28) SPILLER ,S.E, LOGSDON, N J., DECKARD, L. A AND SONTHEIMER, H. Inhibition of nuclear factor kappa-B signaling reduces growth in medulloblastoma in vivo. *BMC Cancer*. 2011 Apr 14;11:136.
- 29) LAURA A. SORDILLO, PETER P. SORDILLO and LAWRENCE HELSON . Curcumin for the Treatment of Glioblastoma. *Anticancer Res*. Dec;35(12):6373-8. 2015
- 30) TAKAHISA TARUMOTO, TADASHI NAGAI, KEN OHMINE. Ascorbic acid restores sensitivity to imatinib via suppression of Nrf2 dependent gene expression. In the imatinib-resistant cell line. *Experimental Hematology* volume 32, Issue 4, April 2004, Pages 375-381
- 31) K. A. SELTING, C. R. SHARP, R. RINGOLD, D. H. THAMM AND R. BACKUS, Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in dogs – correlation with health and cancer risk 2014 The Authors. *Veterinary and Comparative Oncology* published by John Wiley & Sons Ltd..
- 32) KENNETH M. RASSNICK, JOSEPHIA R. MUINDI, CANDACE S. BALKMAN, NITHYA RAMMATH, WEI-DONG YU, KRISTIE L. ENGLER, RODNEY L. PAGE, DONALD L. TRUMP. In vitro and in vivo evaluation of combined calcitriol and cisplatin in dogs with spontaneously occurring tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008 Oct;62(5):881-91
- 33) KHAN MA et al.. Oxidative stress induced by curcumin promotes the death of cutaneous T-cell lymphoma (HuT-78) by disrupting the function of several molecular targets. *Mol Cancer Ther*. Sep;11(9):1873-83. 2012
- 34) VACLAV VETVICKA, LUCA VANNUCI. Glucan and its role in immunonutrition, *Nutrition and Immunity* pp 453-460, 31 July, 2019.
- 35) VINCENZO ZAPPÀ • SALVATORE PANICO GIAN LUIGI RUSSO • ALFREDO BUDILLON FULVIO DELLA RAGIONE. *Advances in Nutrition and Cancer Series Editor: Steven T. Rosen*, 2014
- 36) LIXIA WANG, XIANTAO YE, XINGMING CAI, JINGNA SU, RENQIANG MA, XUYUAN YIN, XIUXIA ZHOU, HUABIN LI, ZHIWEI WANG. Curcumin suppresses cell growth and invasion and induces apoptosis by down-regulation of Skp2 pathway in glioma cells. *Oncotarget*. Jul 20;6(20):18027-37. 2015
- 37) WAKSHLAG JJ, RASSNICK KM, MALONE EK, STRUBLE AM, VACHHANI P, TRUMP DL, ET AL. Cross-sectional study to investigate the association between vitamin D status and cutaneous mast cell tumours in Labrador retrievers. *Br J Nutr*. 2011;106 (Suppl 1):S60–3. doi: 10.1017/S000711451100211X7.
- 38) JIHYE YUN, EDOUARD MULLARKY, CHANGYUAN LU, KAITLYN N. BOSCH, ADAM KAVALIER, KEITH RIVERA, JATIN ROPER, IOK. Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. *Science* 350, 1391–1396 (2015).
- 39) ZAINAB M.T. JAFAR, LACEY M. LITCHFIELD, MARGARITA M. IVANOVA, BRANDIE N. RADDE , NUMAN AL-RAYYAN and CAROLYN M. KLINGE. β -D-glucan inhibits endocrine-resistant breast cancer cell proliferation and alters gene expression *INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY* 44: 1365-1375, 2014.
- 40) Y.P. ZHANG, Y.Q. LI, Y.T. LV, J.M. WANG. Effect of curcumin on the proliferation, apoptosis, migration, and invasion of human melanoma A375 cells. *Genet Mol Res*. Feb 6;14(1):1056-67. 2015.
- 41) ZOHREH MOSTAFAVI-POUR, FATEMEH RAMEZANI, FATEMEH KESHAVARZI and NASSER SAMADI. The role of quercetin and vitamin C in Nrf2 dependent oxidative stress production in breast cancer cells. *ONCOLOGY LETTERS* 13: 1965-1973, 2017.



Organnact[®]
Guide Animal

www.organnact.com.br | Fone: (41) 2169 0400 | falecom@organnact.com.br



/organnact



/organnact

