

EFEITOS BIOLÓGICOS DA *SPIRULINA SP.* E SUAS POSSÍVEIS IMPLICAÇÕES NA PREVENÇÃO DO CÂNCER

SPIRULINA SP. BIOLOGICAL EFFECTS AND POSSIBLES IMPLICATIONS IN CANCER PREVENTION

Clisia Mara Carreira *

Lúcia Regina Robeiro **

Mariana de Oliveira Mauro **

Rafaela Pomini ***

Rodrigo Juliano Oliveira ****

RESUMO:

A escolha por uma dieta rica em alimentos funcionais, capazes de promoção e/ou manutenção do estado de saúde nos seres humanos, pode contribuir para o não aparecimento de doenças crônicas como o câncer. A cianobactéria *Spirulina sp.* é um alimento funcional utilizado a muitos anos por alguns grupos sociais, dentre eles destacam-se os Astecas. Atualmente, os valores nutricionais e terapêuticos desta alga são amplamente pesquisados com resultados positivamente significativos na prevenção de anemias, desnutrição, obesidade, hipoglicemias, hipolipidemias e ainda causa diminuição da replicação de determinados vírus. Apesar destas mais diferentes atividades descritas, esta revisão bibliográfica teve por objetivo apresentar conhecimentos a cerca da capacidade da *Spirulina sp.* apresentar atividades antimutagênica e antioxidante compatíveis com a prevenção de danos no DNA e por consequência do câncer.

PALAVRAS-CHAVE: Alimentos funcionais, *Spirulina sp.*, antioxidante, antimutagênica.

98

ABSTRACT:

The choice of a rich diet in functional foods able to promote and / or health maintenance in humans, can contribute to the not appearance of chronic diseases such as cancer. The cyanobacterium *Spirulina sp.* is a functional food used for many years by some social groups, among these stands the Aztecs. Currently, therapeutic and nutritional values of algae are widely researched with significant positive results in prevention of anemia, malnutrition, obesity, hypoglycemia, hypolipidemia and also causes a decrease in replication of certain viruses. Despite these many different activities described, this literature review aimed to provide knowledge about the *Spirulina sp.*'s capacity of presents antimutagenic and antioxidant activities compatible with the prevention of DNA damage and consequently cancer.

KEYWORDS: Functional foods; *Spirulina sp.*; antioxidant; antimutagenic.

INTRODUÇÃO

A maioria dos ambientes naturais oferece grande variedade de alimentos para aqueles que os habitam. Sendo assim, a alimentação deveria envolver, nos animais, a escolha por uma dieta que proporcionasse maior equilíbrio entre os nutrientes e favorecesse o crescimento saudável. No entanto, este equilíbrio não tem sido alcançado e a mudança no comportamento alimentar animal

* Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde – CCS, Universidade Estadual de Londrina – UEL, Londrina, PR.

** Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular, Instituto de Biociência de Rio Claro – IBRC, Universidade Estadual Paulista – UNESP, Rio Claro, SP.

*** Centro de Estudos em Nutrição e Genética Toxicológica - CENUGEN, Centro Universitário Filadélfia – UniFil, Londrina – PR.

**** Coordenadoria de Educação Aberta e a Distância, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS, Campo Grande – MS.

bem como o aumento de apetite, ocorrem principalmente pelo déficit de determinados elementos nutritivos na dieta (SHTONDA & AVERY, 2006).

Esta falta de adequação nutricional é compatível com o grande número de doenças que acometem as diferentes populações e determinam mudanças no biótipo das mesmas. Na tentativa de melhorar este quadro as pessoas são orientadas a fazerem uso de alimentos funcionais que poderá auxiliar em mudanças que facilitarão o restabelecimento de quadros de adequação alimentar e por conseqüência de saúde.

ALIMENTOS FUNCIONAIS

Pode-se encontrar na dieta dos seres humanos um grupo de alimentos ricos em nutrientes que contribuem com o estado saudável do indivíduo e a estes se dá o nome de alimentos funcionais (BORGES, 2001). Tais alimentos, para ser assim designados, devem fazer parte da alimentação usual, de forma a não ser utilizado apenas com o intuito de tratar ou curar doenças. Consumido desse modo, necessita proporcionar, em quantidade não tóxica, atividade metabólica capaz de atuar na redução do risco de desenvolvimento de doenças crônicas, incluindo o câncer (MILNER, 1999) e alterações no DNA responsáveis pela ocorrência de síndromes genéticas (OLIVEIRA *et al.*, 2009).

Juntamente com os fatores genéticos e idade, a dieta é considerada importante fator de risco para o desenvolvimento de tumores. Cerca de 50% dos cânceres tem relação direta com hábitos alimentares (WILLIAMS *et al.*, 1999) e, de acordo com o instituto americano de pesquisa para câncer (AICR, 1997) 30 a 40 % de todos os cânceres podem ser prevenidos por meio de dietas adequadas associadas a atividades físicas e manutenção do peso corporal. Supõe-se também que os cânceres, em geral, ocorrem devido à instabilidade genômica e dentre estas se cita as mutações. Logo, infere-se uma correlação indireta entre a prevenção de câncer e mutações por meio de dietas.

Muitos alimentos são capazes de prevenir o aparecimento do câncer, dentre eles se destaca os antioxidantes. Essas substâncias agem como protetores capazes de inativar significativamente espécies reativas de oxigênio impedindo, dessa forma, os possíveis danos oxidativos. A superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase são exemplos de antioxidantes naturalmente presentes nas células humanas. Além desses, antioxidantes como as vitaminas E e C, carotenóides e polifenóis podem ser adquiridos por meio da ingestão de frutas e verduras (AGARWALL, 2000).

Além dos efeitos antioxidantes, são muitos os mecanismos capazes de inibir a mutagênese e/ou carcinogênese por meio da ingestão destas substâncias. Tais mecanismos incluem a ativação de enzimas envolvidas na desintoxicação cancerígena, alteração no metabolismo de estrógenos, efeitos sobre metilação do DNA, reparação dos efeitos antiproliferativos, entre outros (MALIN *et al.*, 2003).

As catequinas, encontradas nos chás verde e preto, por exemplo, são capazes de inibir citocromo P450 e ciclooxigenase, bem como induzir apoptose de células tumorais. Os limonenos, presentes em frutas cítricas, atuam na ativação de proto-oncogenes enquanto os retinóides promovem inibição de enzima tumoral, e ativam apoptose por indução das caspases. Os resveratróis, localizados nas cascas de uva, causam indução de morte celular cancerígena e são capazes de inibir a interação de hormônios androgênicos com seus receptores, principalmente em células de câncer prostático (FERRARI & TORRES, 2002; ISHII *et al.* 2008).

Frente a estas considerações e tendo em vista a vasta gama de componentes nutricionais cujos efeitos anticarcinogênicos ainda não foram bem estudados, torna-se inegável a importância do papel da nutrição no desenvolvimento de terapias contra o câncer (DONALDSON, 2004), bem como em testes na área da genética toxicológica que sejam capazes de avaliar os efeitos da dieta sobre a prevenção de danos no DNA e por consequência sobre seus efeitos antígenotóxicos, antimutagênicos, anticarcinogênicos e antiteratogênicos. Assim, a presente pesquisa propõe-se a conhecer um pouco mais sobre algumas algas que fazem parte de dieta humana e podem assumir estas atividades preventivas anteriormente referidas.

CIANOACTÉRIAS

As cianobactérias são os organismos mais antigos existentes na Terra e remontam registros fósseis de cerca de 3,5 bilhões anos atrás. Estas bactérias evoluíram e produziram uma impressionante variedade de compostos biologicamente ativos (BERRY *et al.*, 2008).

Erroneamente conhecidas como algas azuis, as cianobactérias, estão amplamente distribuídas em ambientes aquáticos e terrestres incluindo *habitats* extremos como desertos, fontes termais e regiões polares (STEWART *et al.*, 2006).

Por serem organismos tão antigos, as cianobactérias são importantes para o estudo primitivo dos organismos terrestres. Vários estudiosos aceitam a possibilidade de os cloroplastos de plantas e algas terem derivado de um ancestral da cianobactéria que teria sido fagocitado por células eucarióticas, resistido ao processo de digestão intracelular e permanecido dentro destas por uma relação de simbiose. Outro fato que reforça esta teoria é o acompanhamento do azul esverdeado bacteriano na evolução eucariótica (TOMITANI *et al.*, 2006).

100

Tradicionalmente o grupo é dividido em 5 subgrupos que incluem: (I) *Chroococcales*; (II) *Pleurocapsales*; (III) *Oscillatoriales*; (IV) *Nostocales* e (V) *Stigonematales*. Ambos os organismos do subgrupo I e II são unicelulares coccoides, porém as células da subdivisão I dividem-se por fissão binária enquanto as do grupo II podem sofrer também múltiplas fissões produzindo células pequenas e facilmente dispersas chamadas *baeocytes*. As células dos grupos III e IV agrupam-se em filamentos de complexidade e morfologia variáveis (TOMITANI *et al.*, 2006).

Os filamentos de *Oscillatoriales* apresentam apenas células vegetativas, porém nos subgrupos *Nostocales* e *Stigonematales*, as células podem diferenciar-se morfológica e ultra-estruturalmente em: *heterocysts* distintos, que são células capazes de fixar nitrogênio em condições aeróbias ou *akinetes*, células de repouso que sobrevivem à ambientes tais como frio e dessecação (TOMITANI *et al.*, 2006).

Algumas cianobactérias são importantes agentes na disponibilidade global de nitrogênio, desempenhando, dessa forma, papel significativo no ciclo do nitrogênio, oxigênio e carbono. Em determinadas condições esses organismos podem dominar o fitoplâncton dentro de uma massa aquática e sofrer evolução, denominadas *blooms* (MEEKSI *et al.*, 2002).

Existem relativamente poucas referências científicas na literatura médica que relatem o uso destas algas, uma vez que estes relatórios começaram em 1949. Porém, sabe-se deste esta época que as cianobactérias podem produzir toxinas prejudiciais ao ser humano. Relatos são descritos por pessoas contaminadas em exposição ocupacional ou recreativa. Os sintomas incluem dermatites agudas, distúrbios gastrointestinais e erupções cutâneas pruriginosas (STEWART *et al.*, 2006). No entanto, apesar desta adversidade algumas cianobactérias tais como a *Spirulina sp.* tem sido consumida na dieta humana.

EFEITOS BIOLÓGICOS DA *SPIRULINA SP.*

A *Spirulina sp.* é uma cianobactéria pertencente à família *Oscillatoracea* (Blinkova *et al.*, 2001). Sob o microscópio, a aparece arranjada em filamentos cilíndricos não ramificados de cor azul esverdeada (CIFERRI, 1983). Por ser facilmente cultivada em águas alcalinas esse tipo de alga aparece em grande quantidade na África, Ásia, América do Norte e Sul (DURAN *et al.*, 2007).

O microorganismo filamentosos e unicelular é capaz de substituir alimentos convencionais, tamanha sua riqueza nutricional (D'ÁO-IUN *et al.*, 2005). Relatos indicam seu consumo na civilização Asteca, há mais de 1000 anos, e por nativos da África Central como aqueles que viviam nas proximidades do Lago *Chade* (RAMIREZ *et al.*, 2002).

Por seu elevado teor de aminoácidos, carotenóides e minerais como ferro, a *Spirulina sp.* é amplamente utilizada comercialmente como aditivo alimentar (KHAN *et al.*, 2005) e incorporada, com resultados significativos, à dieta de crianças desnutridas (SIMPORE *et al.*, 2006).

Simpoire *et al.* (2006), realizou experimento a fim de avaliar o impacto de integração de spirulina e misola (complexo de milho, soja e amendoim) na dieta de crianças subnutridas. 550 crianças foram incluídas neste estudo sendo que 455 apresentavam marasmo grave, 57 marasmo de gravidade média e 38 Kwashiorkor (forma de desnutrição decorrente principalmente da falta de proteínas) mais marasmo. A vigência do estudo foi de oito semanas e os resultados apontaram significativa evolução nutricional e biológica das crianças em questão, tanto na administração de *Spirulina* associada à refeição tradicional quanto na sinergia apresentada entre *Spirulina* associada a misola.

Simpoire havia realizado ainda outro experimento em 2005, onde a *Spirulina* foi utilizada como complemento nutricional em crianças subnutridas e imunodeprimidas pelo vírus HIV. No experimento referido, dois grupos de crianças foram comparados: 84 estavam infectados com HIV e 86 eram HIV-negativos, ambos subnutridos. O complemento foi introduzido à alimentação por oito semanas e os resultados apontaram ganho de peso médio de 15 e 25g por dia nos doentes infectados pelo vírus HIV e naqueles soro negativos, respectivamente. 81,8% das crianças não infectadas se recuperaram enquanto 63,6% dos HIV positivo obtiveram êxito. Assim, observa-se que a *Spirulina* é capaz de contribuir para a recuperação de peso em crianças infectadas pelo HIV e ainda mais rápido naquelas que não possuem o vírus (SIMPORE *et al.* 2005).

Além de efeitos positivos nutricionais, a *Spirulina* também pode ser considerada um importante agente terapêutico. Estudos apontam sua eficácia em prevenir anemias (KAPOOR, 1998), obesidade (DURAN *et al.*, 1998) além de possuir propriedades hipoglicêmicas (PARIKH *et al.*, 2001), hipolípídicas (MAZO *et al.*, 2004. IWATA *et al.*, 1990) e efeitos na diminuição da replicação viral (KHAN, 2005; AYEJUNIE, 1998).

Em pesquisa realizada por Kapoor *et al.* (1998) avaliou-se o efeito da *Spirulina* com relação ao ferro presente no organismo de camundongos durante a gravidez e lactação. No experimento proposto, as dietas contendo *Spirulina* tanto sozinha quanto em combinação com glúten de trigo, resultou em maior depósito de ferro e aumento na quantidade de hemoglobina durante a primeira metade da gravidez e lactação. Tal resultado foi significativamente maior do que as dietas dos outros grupos que continham: caseína e glúten de trigo. Desta forma, observou-se que a *Spirulina* demonstrou eficácia na melhoria do estado nutricional de ferro em camundongos tanto durante gravidez quanto no período de lactação.

Parikh *et al.* (2001) realizaram experimento com o objetivo de avaliar o papel hipoglicêmico e hipolipêmico da *Spirulina* em 25 indivíduos com diabetes tipo II. A eficácia da

suplementação com *Spirulina* (2 g/dia, durante 2 meses) foi determinada por meio dos níveis de glicose no sangue, níveis de hemoglobina glicosilada e perfil lipídico dos indivíduos diabéticos. Dois meses de suplementação resultaram em uma redução significativa da glicemia em jejum, glicemia pós-prandial e significativa redução no nível de hemoglobina glicosilada. Referente aos lipídeos, os níveis de triglicérides foram reduzidos. O colesterol total e fração bem como colesterol de baixa densidade, apresentaram uma queda combinada com um aumento marginal no nível de colesterol de lipoproteínas de alta densidade. Dessa forma, a *Spirulina* mostrou-se efetiva também no controle do perfil glicêmico e lipídico de paciente portadores de diabetes do tipo II.

Ayehunie *et al.* (1998) comprovaram o efeito anti-retroviral da *Spirulina* por meio de experimento realizado com vírus HIV. Nessa pesquisa, concentrações de *Spirulina* que variavam entre 0,3 e 1,2µg/mL reduziram em cerca de 50% a replicação viral em linhagens de células T, células mononucleadas do sangue e células de *Langerhans* demonstrando assim, que o composto utilizado é capaz de proporcionar atividade anti-retroviral de grande potencial clínico.

Além destas atividades acredita-se que o consumo de *Spirulina* esteja associado à prevenção de danos no DNA e câncer.

POSSÍVEL CORRELAÇÃO DO CONSUMO DE *SPIRULINA SP.* E A PREVENÇÃO DE DANOS NO DNA E CÂNCER

Vale ainda ressaltar sua ação imunossupressora (HAYASHI *et al.*, 1994) e antimutagênica (CHARMORRO-CEVALLOS *et al.*, 2007) bem como suas propriedades antioxidantes (MIRANDA *et al.*, 1998) e a capacidade de diminuir a genotoxicidade de drogas (PREMKUNAR *et al.*, 2004).

102

No trabalho de Hayashi *et al.* (1994) foi possível observar aumento, tanto *in vitro* como *in vivo*, de células fagocitárias em função da exposição à *Spirulina*. No experimento *in vivo*, camundongos submetidos a uma dieta a base de *Spirulina* demonstraram aumento da proliferação de células esplênicas. A cultura de células *in vitro* de baço associada a extrato de *Spirulina* aumentou consideravelmente a quantidade dessas células bem como melhoria na produção de macrófagos. Assim, os resultados gerais do trabalho demonstraram que a *Spirulina* é capaz de aumentar a resposta imunitária, particularmente a resposta primária, ao estimular macrófagos, fagocitose, e produção de IL-1.

Em experimento realizado por Chamorro-Cevallos *et al.* (2007) foi possível observar, por meio do teste de dominante letal, efeito protetor da *Spirulina* em relação à indução de mutagenicidade por ciclofosfamida em ambos os sexos de camundongos *Swiss*. Os animais foram divididos em grupos e tratados com *Spirulina* via oral por duas semanas anteriores a administração do quimioterápico em três diferentes doses: 200, 400 e 800mg/Kg. Posteriormente foram avaliados dados referentes à incidência de gravidez, quantidade de corpos lúteos e qualidade dos espermatozoides. Dessa forma demonstrou-se a diminuição dos danos em células germinativas produzidos pela ciclofosfamida principalmente no grupo de animais tratados com a dose mais alta da substância.

A atividade antioxidante de um extrato metanólico de *Spirulina* foi determinada *in vitro* e *in vivo* no experimento de Miranda *et al.* (1998). A capacidade antioxidante *in vitro*, foi testada em homogenato de cérebro (onde as células do tecido estudado são previamente homogeneizadas para liberação de seu conteúdo) incubado com extrato de *Spirulina*, enquanto que a capacidade antioxidante *in vivo* foi avaliada em plasma e fígado dos animais que receberam uma dose diária de 5mg da substância. Após o tratamento, a capacidade antioxidante do plasma foi de 71% para

o grupo experimental e 54% para o grupo controle, demonstrando assim, aumento expressivo da capacidade antioxidante em virtude da administração da *Spirulina*. Logo os resultados indicaram que a *Spirulina* fornece proteção antioxidante para ambos os sistemas testados.

Outros relatos indicam que se aplicada via oral em camundongos *Swiss* a *Spirulina* nas doses de 250, 500 e 1000mg/Kg obtem-se significativa inibição da genotoxicidade induzida por substâncias como a cisplatina e o uretano. Além disso, descreve-se também redução da peroxidação lipídica, concomitante ao aumento de enzimas do fígado bem como redução da glutathione (PREMKUMAR *et al.*, 2004).

Frente as considerações anteriores sobre a capacidade antígeno-tóxica, antimutagênica e antioxidante do composto em questão talvez ainda seja importante fazer uma reflexão a cerca da correlação em dano no DNA (eventos genotóxicos e/ou mutagênicos), desenvolvimento de câncer e suplementação dietética aqui entendida como consumo de frutas, verduras, algas e outros produtos chamados alimentos funcionais.

Em princípio, os pesquisadores reconheceram que a carcinogenicidade e mutagenicidade dos agentes químicos eram correlatas, uma vez que a maioria dos carcinógenos químicos interage com o material genético. Assim, estudos apresentaram informações suficientes para sugerir que o câncer pode ser induzido por um evento mutacional (AMES *et al.*, 1973; VOGEL, 1982), o qual, em geral, é responsável pela ativação de proto-oncogenes e inativação de genes supressores tumorais (McKELVEY-MARTIN *et al.*, 1998).

Os proto-oncogenes são genes que estão envolvidos em funções celulares normais, mas que são equivalentes a oncogenes carregados por alguns retrovírus. Em certos casos, mutações ou a ativação aberrante dos mesmos, na célula, está associada à formação de tumores. A ativação de um oncogene representa um evento de ganho de função, no qual um proto-oncogene celular é ativado inapropriadamente. Isto pode envolver uma modificação mutacional da proteína, uma ativação constitutiva da expressão do gene, a sua superexpressão ou a falha na inativação da sua expressão no momento adequado (LEWIN, 2001).

103

Os supressores tumorais são detectados por deleções ou outras mutações inativadoras que são tumorigênicas. A evidência mais convincente da natureza destes genes é fornecida por certos cânceres hereditários, que se desenvolvem em pacientes que perderam ambos os alelos e, portanto, não possuem um gene ativo. Uma mutação em um supressor pode representar uma perda de função em genes que normalmente impõem alguns limites ao ciclo celular ou ao crescimento celular (LEWIN, 2001).

Logo sugere-se que agentes químicos ambientais são importantes fatores tanto em termos de desenvolvimento como de prevenção do câncer visto que eles podem causar mutações que atinjam proto-oncogenese e/ou supressores tumorais. No entanto, por outro lado eles podem evitar que estes eventos aconteçam e a estes alimentos, capazes de impedir os eventos mutacionais, pode-se chamar antimutagênicos, quimiopreventivos e/ou anticarcinogênicos.

De modo geral, qualquer substância capaz de reduzir a frequência de mutações espontâneas ou induzidas, independentemente do modo de ação, é considerada antimutagênica. Posteriormente, as mesmas podem ser classificadas como bio-antimutagênicas ou desmutagênicas (GRÜTER *et al.*, 1990; WATERS *et al.*, 1990). Apesar deste conhecimento e de trabalhos apresentaram a atividade antimutagênica de *Spirulina* nenhuma descrição foi realizada a cerca de seu modo de ação antimutagênico. Mas supõe-se atividade pelos dois modos visto que ela possui características antioxidantes e por isso correlacionadas em especial com o processo de desmutagênese e por interferir na replicação viral (replicação de material genético) supõe-se também capacidade de modulação de enzimas envolvidas na duplicação do DNA e, portanto destaca-se uma atividade

R
E
V
I
S
T
A

bioantimutagênica. Assim, faz-se agora necessário saber um pouco mais a respeito dos eventos desmutagênicos e bioantimutagênicos.

As substâncias bioantimutagênicas atuam como moduladoras do reparo e replicação do DNA. Agem em nível celular aumentando a fidelidade na replicação, estimulando o reparo livre de erro ou ainda inibindo os sistemas de reparo sujeitos a erro (HARTMAN & SHANKEL, 1990; DE FLORA, 1998; SIMIC *et al.*, 1998). E as desmutagênicas por sua vez são capazes de inativar um agente mutagênico e caracterizam-se pela atuação do composto diretamente no agente mutagênico, ou em seus precursores, inativando-os química ou enzimaticamente (KADA & SHIMOI, 1987; HARTMAN & SHANKEL, 1990; FERGUSON, 1994; DE FLORA, 1998).

Esta atividade antimutagênica por hora discutida foi demonstrada em frutas e vegetais e em outras várias substâncias obtidas a partir de fontes naturais. Soma-se a estes fatos estudos epidemiológicos que apresentam um grande volume de evidências associadas a dados obtidos a partir de estudos *in vitro* e *in vivo*, que apontam para a estreita relação entre constituintes da dieta e a diminuição do risco de desenvolvimento de determinados tipos de cânceres. Assim, verifica-se que de modo geral, vegetais, frutas, fibras e alguns micronutrientes diminuem a incidência de câncer; enquanto gorduras, excesso de calorias e consumo de álcool aumentam o risco de desenvolvimento desta mesma patologia (GEBHART, 1974; AMES, 1983; KADA *et al.*, 1985; AMES, 1986; HARTMAN & SHANKEL, 1990; ODIN, 1997; LOHMAN *et al.*, 2001).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda que sejam observadas inconsistências e que a interpretação dos dados sobre dieta e atividade antimutagênica e/ou anticarcinogênica ainda não estejam totalmente esclarecidos, existe a certeza de que a dieta alimentar está diretamente relacionada com a maior ou menor ocorrência de câncer, o que estimula a continuidade dos estudos. Soma-se a este fato a necessidade de se estudar a *Spirulina sp.* neste contexto uma vez que ela já é utilizada na dieta humana e apresenta evidências diretamente relacionadas à prevenção de danos ao DNA que poderiam correlacionar-se ao desenvolvimento do câncer.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, S.; RAO, A.V.; *Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases*. v.163, n.6, p.739-44, *CMAJ*, 2000.

AMES, B.N.; et al. Carcinogens are mutagens. A simple test system combining liver homogenates for activation and bacteria for detection. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, v.70, p. 2281-2285, 1973.

AMES, B.N.. Dietary carcinogens and anticarcinogens: oxygen radicals and degenerative diseases. *Science*, v. 221, p. 1256-1264, 1983.

AMES, B.N.. Carcinogens and anticarcinogens. In: SHANKEL, D.M.. *Antimutagenesis and anticarcinogenesis mechanisms*. New York: Plenum, 1986.

AYEHUNIE, S.; BELAY, A.; BABA, T.W.; RUPRECHT, R.M.; Inhibition of HIV-1 replication by an aqueous extract of *Spirulina platensis* (*Arthrospira platensis*). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1998.

BLINKOVA, L.P; GOROBETS, O.B ; BATURO, A.P. *Biological activity of Spirulina. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*, 2001.

BERRY JP, GANTAR M, PEREZ MH, BERRY G, NORIEGA FG. Cyanobacterial Toxins as Allelochemicals with Potential Applications as Algaecides, Herbicides and Insecticides. *Mar. Drugs*, 2008.

BORGES, V.C.. Alimentos funcionais: prebióticos, probióticos, fitoquímicos e simbióticos. In: WAITZBERG, D.L.. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. São Paulo: Atheneu, 2001.

CHAMORRO-CEVALLOS, G.; et al. Chemoprotective effect of Spirulina (Arthrospira) against cyclophosphamide-induced mutagenicity in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 2007.

CIFERRI, O. Spirulina, the Edible Microorganism. *American Society for Microbiology*, 1983.

DAO-LUN, F.; ZU-CHENG, W.U.; Culture of Spirulina platensis in human urine for biomass production and O₂ evolution. *Journal of Zhejiang University SCIENCE*, 2005.

DE FLORA, S.. Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. *Mutation Res.*, v. 402, p. 151-158, 1998.

DURAN, P.V.T.; HERMOSILO, A.F.; OROPEZA, M.A.J.; Antihyperlipemic and antihypertensive effects of Spirulina máxima in an open sample of mexican population: a preliminary report. *Lipids in Health and Disease*, 2007.

105

FERGUSON, L. R.. Antimutagens as cancer chemopreventive agents in the diet. *Mutation Res.*, v. 307, p. 395-410, 1994.

FERRARI, C.K.B. & TORRES, E.A.F.S.. New dietetic compounds with anticarcinogenic properties. *Rev. Bras. Canc.*, v. 48, p. 375-382, 2002.

GERBHART, E.. Antimutagens: data and problems. *Humangenetik*, v. 24, p. 1-32, 1974.

GRÜTER, A.; FRIEDERICH, U.; WÜRGLER, F.E.. Antimutagenic effects of mushrooms. *Mutation Res.*, v. 231, p. 243-249, 1990.

HARTMAN, P. E. & SHANKEL, D. M.. Antimutagens and anticarcinogens: A survey of putative interceptor molecules. *Envir. Molec. Mutagenesis*, v. 15, p. 145-182, 1990.

HAYASHI, O.; KATOH, T.; OKUWAKI, Y.; Enhancement of antibody production in mice by dietary Spirulina. *J Nutr Sci Vitaminol*, 1994.

IWATA, K.; INAYAMA, T.; KATO, T.; Effects of Spirulina platensis on plasma lipoprotein lipase activity in fructose-induced hyperlipidemic rats. *J Nutr Sci Vitaminol*, 1990.

R
E
V
I
S
T
A

KADA, T.; et al. Detection and chemical identification of natural bio-antimutagens. *Mutation Res.*, v. 150, p. 127-132, 1985.

KADA, T. & SHIMOI, K.. Desmutagens and bio-antimutagens: Their modes of action. *Bio Essays*, v. 7, p. 113-115, 1987.

KHAN, Z.; BHADOURIA, P.; BISEN, P.S.; Nutritional and therapeutic potential of Spirulina. *Curr Pharm Biotechnol* 2005.

LEWIN, B.. *Genes VII*. Porto Alegre: Artmed, 2001.

LOHMAN, P.H.M.; GENTILEB, J.M.; FERGUSON, L.R.. Antimutagenesis / anticarcinogenesis: screening, methods and biomarkers. *Mutation Res.*, v.496, p. 1-4, 2001.

MACKELVEY-MARTIN, V.M.; HO, E.T.S.; MCKEOWN, S.R.; JOHNSTON, S.R.; MCCARTHY, P.J.; RAJAB, N.F.; DOWNES, C.S.. Emerging applications of the single gel electrophoresis (comet) assay. I. Management of invasive transitional cell human bladder carcinoma. II. Fluorescent in situ hybridization comets the identification of damaged and repaired DNA sequences in individual cells. *Mutagenesis*, v.13, n.1, p.1-8, 1998.

MALIN, A.S.; QI, D.; SHU, X.; GAO, Y.; FRIEDMANN, J.M.; JIN, F.; ZHENG, W.; Intake of fruits, vegetables and selected micronutrients in relation to the risk of breast cancer. *Int J Cancer*. v. 105, n.3, p. 413–418, 2003;

MAZO, V.K.; GMOSHINSKN, I.V.; ZILOVA, I.S.; Microalgae *Spirulina* in human nutrition. *Vopr Pitan*, 2004.

MEEKSIJC, ELHAIJ. *Regulation of Cellular Differentiation in Filamentous Cyanobacteria in Free-Living and Plant-Associated Symbiotic Growth States*. MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY REVIEWS, p. 94–121, mar. 2002.

MILNER, J.A.; Functional foods and health promotion. *J. Nutr.*, v. 129, p. 1395-1397. 1999.

MIRANDA, M.S.; CINTRA, R.G.; BARROS, S.B.M.; MANCINI-FILHO, J.; Antioxidant activity of the microalgae *Spirulina máxima*. *Braz J Med Biol Res*, 1998.

ODIN, A.P.. Vitamins as antimutagens: advantages and some possible mechanisms of antimutagenic action. *Mutation Res.*, v.386, p. 39-67, 1997.

PARIKH, P.; MANI, U.; IVER, U.; Role of *Spirulina* in the control of glicemia and lipidemia in type 2 Diabetes Mellitus. *J Med Food*, 2001.

PREMKUMAR, K.; et al. Protective effect of *Spirulina fusiformis* on chemical-induced genotoxicity in mice. *Fitoterapia*, 2004.

106

R
E
V
I
S
T
A

RAMIREZ, D.; et al. Inhibitory effects of Spirulina in zymosan-induced arthritis in mice. *Mediators of Inflammation*, 2002.

ROMAY, C.H.; et al. Antioxidant and anti-inflammatory properties of c-phycoyanin from blue-green algae. *Inflamm Res*, 1998.

SIMIC, D.; VUKOVIC-GACIC, B.; KNECEVIC-VUKCEVIC, J.. Detection of natural bioantimutagens and their mechanisms of action with bacterial assay-system. *Mutation Res.*, v. 402, p. 52-57, 1998.

SIMPORE, J.; KABORE, F.; ZONGO, F.; DANSOU, D.; BARE, A.; PIGNATELLI, S.; BIONDI, D.M.; RUBERTO, G.; MUSUMECI, S.; Nutrition rehabilitation of undernourished children utilizing Spiruline and Misola. *Nutrition Journal*, 2006.

STEWART I, et al. *Cutaneous hypersensitivity reactions to freshwater cyanobacteria – human volunteer studies*. *BMC Dermatology*, v. 6, n.6, 2006.

STONDA BB e AVERY L. Dietary choice behavior in *Caenorhabditis elegans*. *J Exp Biol.*; v.209, n.1, p. 89–102, Jan. 2006.

TOMITANI, A.; et al. The evolutionary diversification of cyanobacteria: Molecular-phylogenetic and paleontological perspectives. *PNAS*, v. 103, n.14, 2006.

TORRES- DURAN, P.V.; et al. *Spirulina maxima* prevents induction of fatty liver by carbon tetrachloride in therat. *Biochem Mol Bio Int*, 1998.

107

VOGEL, E.W.. *Assessment of chemically-induced genotoxic events: Prospectives and limitations*. Leiden: Universitaire Pers, 1982.

WATERS, M. D., et al. Antimutagenicity profiles for some model compounds. *Mutation Res.*, v. 238, p. 57-85, 1990.

WILLIAMS, G.M.; WILLIAMS, C.L.; WEISBURGER, J.H.; Diet and cancer prevention: the fiber first diet. *Toxicol Sci*, v.52, p.72-86, 1999.

WCRF/AICR: *Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective*: World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research, 1997.

R
E
V
I
S
T
A