

WasabiGene®

Modulador epigenético

Diferenciais de WASABI GENE®

- 🌿 Função antioxidante – ativação do fator de transcrição Nrf-2
- 🌿 Atividade detoxificante
- 🌿 Poderoso quimiopreventivo
- 🌿 Promove a saúde do fígado e do cérebro
- 🌿 Modulador de genes antiobesidade
- 🌿 Combate doenças autoimunes

Considerações iniciais

WASABI GENE® explora inovadores mecanismos antioxidantes e detoxificantes originais da espécie japonesa *Wasabia japonica*. Através de sua padronização específica de fitoativos isotiocianatos - 12%, WASABI GENE® demonstra atividade antioxidante singular, sendo capaz de ativar o fator de transcrição Nrf-2 e sua respectiva via reguladora genética Keap1-Nrf2 responsável por induzir um conjunto de mais de 600 genes que estão envolvidos na proteção das células contra vários estresses e danos (HOLMSTRÖM, 2016).

O Nrf2 - Nuclear factor (erythroid-derived 2) -like 2 é um fator de transcrição genético, que em humanos é responsável por regular a expressão de um conjunto de genes antioxidantes e desintoxicantes, restaurando a homeostase dos ciclos ox/redox no organismo. Enquanto a proteína denominada Keap1, presente no citosol interage com Nrf2 e a ativa, estabelecendo assim a via moduladora de transcrição Keap1-Nrf2.

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

Quimicamente, a molécula Keap1 é rica no aminoácido cisteína, sensível a qualquer aumento ou diminuição de radicais livres no ambiente, atuando, por conseguinte, como uma espécie de sensor do estresse oxidativo celular. Sob períodos de estresse aumentado, Keap1 ativa Nrf2, que então migra para o núcleo da célula e se liga ao DNA, ativando o ARE – (Elemento de Resposta Antioxidante), responsável por estimular a produção de poderosas enzimas antioxidantes e desintoxicantes como glutatona e a superóxido dismutase (HYBERTSON et al., 2011; KOBAYASHI; YAMAMOTO, 2005; NGUYEN et al., 2004).

Indicações e ações farmacológicas

O alto potencial detoxificante e quimiopreventivo de WASABI GENE® é atribuído ao alto conteúdo de isotiocianatos (ITCs) presentes na espécie (CONAWAY, 2002). Esta classe de fitoativos apresenta um padrão de expressão singular, pois não é facilmente obtido na natureza, requerendo a participação da enzima mirosinase – presentes em diferentes quantidades nas espécies vegetais, para que haja a real conversão dos glucosinolatos produzidos pela planta em isotiocianatos de interesse terapêutico (BONES; ROSSITER, 1996; WITTSTOCK; HALKIER, 2002). Os isotiocianatos (ITC) – Especialmente padronizados em WASABI GENE®, estão entre os agentes quimiopreventivos mais eficazes conhecidos. Diferentes compostos pertencentes a esta classe de fitoativos, foram testados contra uma ampla variedade de tipos de câncer, demonstrando resultados positivos e significantes contra os cânceres de pulmão, glândula mamária, esôfago, fígado, intestino delgado, cólon e bexiga. Estudos mecanicistas demonstraram que esta atividade quimiopreventiva se deve em sua maior parte à modificação favorável do metabolismo de fase I e II de carcinogênicos, resultando no aumento da excreção/ desintoxicação destes compostos tóxicos e consequente diminuição das interações destes com o material genético em diversos tecidos (HECHT, 1995).

Vendas

(19) 3429 1199

Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br

www.florien.com.br

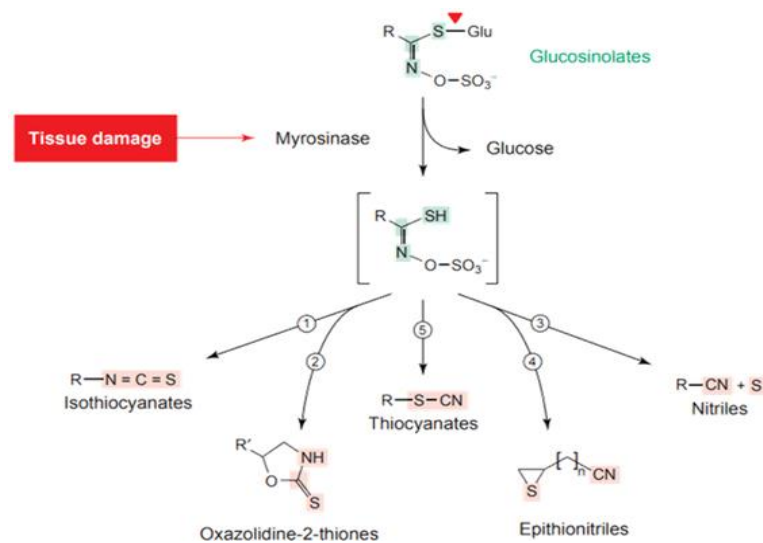


Figura 2. Sistema glucosinolato-mirosinase. Produção de Isotiocianatos.

Numerosos estudos foram realizados para determinar o mecanismo pelo qual os isotiocinatos (ITCs) proporcionam suas atividades terapêuticas. Estes estudos demonstraram que os ITCs podem modular muitos alvos/vias relacionadas com o aparecimento de cânceres. Os ITCs padronizados em WASABI GENE[®] são capazes de induzir enzimas de fase II de detoxificação e metabolismo de xenobióticos – através da ativação Nrf-2; inibição do Fator Nuclear Kappa Beta (NF-κβ), além da promoção da migração de macrófagos com fortalecimento imunológico, dentre outras vias epigenéticas (RECIO et al., 2017).

Claramente, os ITCs oferecem uma abordagem terapêutica nova e muito importante para lidar com cânceres, abrangendo da prevenção ao tratamento. Além das propriedades quimiopreventivas anticancerígenas dos ITCs e da atividade apoptótica seletiva contra a maioria dos tipos de células cancerosas, os ITCs também possuem outras propriedades biológicas.

Deve-se notar que os ITCs são agora considerados compostos promissores com propriedades neuroprotetoras para a prevenção e tratamento de distúrbios relacionados ao sistema nervoso. Os distúrbios neurodegenerativos, como a doença de Alzheimer,

Parkinson ou Huntington, juntamente com esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica ou lesão cerebral isquêmica, são um grupo heterogêneo de doenças cuja patogênese tem sido relacionada fortemente com estresse oxidativo. Por essa razão, efeitos benéficos são atribuídos aos ITCs, como os contidos em WASABI GENE[®], graças à sua capacidade de ativar a via Nrf2/ ARE, agindo, conseqüentemente, como antioxidantes. O Nrf2 é um alvo terapêutico relativamente recente em doenças neurodegenerativas porque regula vários genes implicados na proteção contra condições neurodegenerativas. Além disso, os ITCs são ativados no sistema nervoso através de outros mecanismos também envolvidos no desenvolvimento da doença neurodegenerativa, como a modulação das vias inflamatórias e a redução na ativação da morte celular por apoptose (GIACOPPO et al., 2015).

Atividade antiobesidade

À exemplo dos demais genes modulados através dos fitoativos de WASABI GENE[®] no processo detoxificante e antioxidante, pesquisadores também foram capazes de ilustrar em diferentes experimentos, um potencial antiobesidade multifatorial proporcionado por esta mesma capacidade moduladora (OGAWA et al., 2010; YAMASAKI et al., 2013).

No modelo experimental YAMASAKI, M. e colaboradores (2013), avaliaram os efeitos protetores da espécie de WASABI GENE[®] em dietas altamente calóricas. Sua suplementação foi responsável por um menor ganho ponderal em comparação com o grupo animal controle, com concomitante redução significativa do peso hepático (20%) e área dos adipócitos em 10% – indicativo sugestivo de um menor acúmulo de lipídeos sobre este órgão, potencial efeito anti-esteatose hepática (Fig.3).

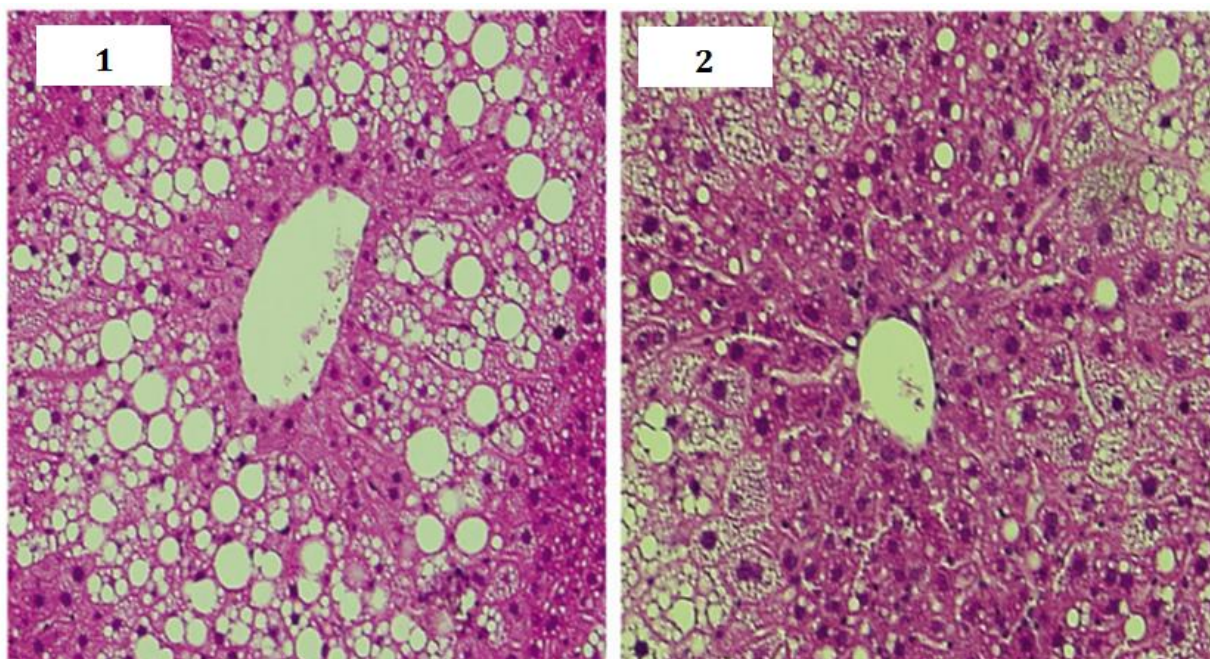


Figura 3. Corte histológico hepático, com destaque as áreas ocupadas por gotículas de gordura. Grupo controle dieta hipercalórica (1) e suplementado com a espécie WASABI GENE® (2) após 164 dias. Adaptado: YAMASAKI et al., 2013.

O mecanismo de ação proposto pela investigação consistiu no incremento da expressão do receptor nuclear do tipo PPAR α e supressão dos níveis de PPAR γ e SREBP-1c no fígado. Todos relacionados como importantes reguladores transcricionais do metabolismo lipídico no fígado. O aumento do PPAR α conjuntamente a diminuição SREBP-1c atuam em sinergismo para reduzir a biossíntese de triglicerídeos e de sua acumulação no fígado. O *dowregulation* de genes como FAS e ACC1 observados, exemplifica ainda melhor o potencial oferecido pela espécie de WASABI GENE® contra a esteatose hepática (Tab.1)

Mudança na expressão de genes no fígado			Mudança na expressão de genes no tecido adiposo branco		
Genes	Função/regulação	Diferença (%)	Genes	Função/regulação	Diferença (%)
PPARα	Beta-oxidação lipídica	+ 44%	Adiponectina	Metabolismo lipídico, melhora da sensibilidade à insulina e ações anti-aterogênica, anti-inflamatória e cardioprotetora	+ 21%
PPARγ	Síntese de lipídeos e da acumulação de triglicérides nos hepatócitos	- 39%			
SREBP-1c		- 68%			
ACC1	Síntese de ácidos graxos de cadeia longa	- 48%	Leptina	Ingestão alimentar	- 49%
FAS		- 44%	PPARγ	Síntese de lipídeos e da acumulação de triglicérides nos hepatócitos	- 25%
HMGR	Síntese de colesterol	- 40%	C/EBPα		- 27%
			Acox1	Oxidação de ácidos graxos nos adipócitos	+28%

Tabela 1. Mudança na expressão de genes induzidos pela suplementação da espécie de WASABI GENE® Valores médios expressos ± dpm. Valores de P < 0.05 foram considerados significativamente diferentes. Adaptado: YAMASAKI et al., 2013.

Esses dados corroboraram os anteriormente observados por OGAWA, T. e colaboradores em 2010, que em avaliação *in vitro* foram capazes de constatar o potencial de diferentes partes da espécie de WASABI GENE® em reduzir a acumulação de triacilglicerídeos em adipócitos, e alguns dos respectivos marcadores genéticos da adipogênese (PPARγ, C/EBPα) de maneira dose dependente. Acrescentando, que a espécie revelou diminuir a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos maduros, delimitando um importante papel da espécie sobre a terapêutica da obesidade e resistência insulínica.

Atividade hepatoprotetora dos Isotiocianatos

O fígado é o principal órgão de atividade detoxificante do organismo, responsável por identificar, metabolizar, e ajudar na eliminação de xenobióticos considerados nocivos. A indução epigenética das enzimas responsáveis por estas ações como glutathione S-transferase (GST) foi sistematicamente observada através da ação dos ITC, especialmente padronizados em WASABI GENE®. Seus fitoativos demonstraram ser capazes de auxiliar na conversão da forma oxidada glutathione dissulfeto (GSSG) em sua forma reduzida GSH, utilizada como cofator no processo de neutralização do peróxido de hidrogênio (H₂O₂) pela

glutathione peroxidase (GPx) e no metabolismo de substâncias nocivas em conjunto com a própria GST. A soma destas ações leva a uma redução global do estresse oxidativo e das concentrações de toxicidades (ANTOSIEWICZ et al., 2008).

Isotiocianatos especialmente encontrados na espécie de WASABI GENE® como o 6-HITC (6-methylsulfinylhexyl isothiocyanate) demonstraram ser rapidamente absorvidos, alcançando o pico máximo plasmático em apenas 30 min. Em comparação com o sulforafano do brócolis, este fitoativo mostrou-se ser mais potente na indução de enzimas hepáticas detoxificante como a quinona redutase e NAD(P)H: quinona acceptora oxidoreductase 1 (NQO1), além da já mencionada GST, (MORIMITSU et al., 2002) como exemplificado na figura 4:

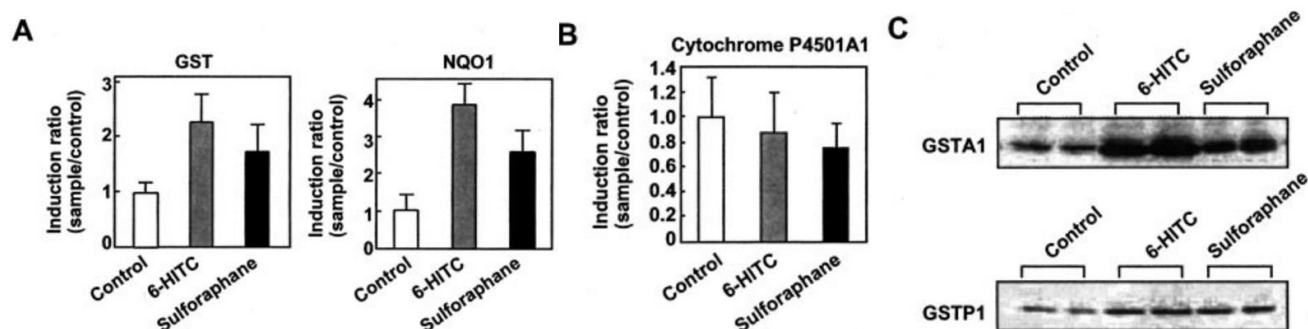


Figure 4. Efeito do 6-HITC comparado ao sulforafano nas atividades enzimáticas de desintoxicação hepática de camundongos. (A) atividades GST e NQO1. (B) atividade do citocromo P450 1A1. (C) Análise por imunotransferência de isoenzimas de GST (MORIMITSU et al., 2002).

Doenças autoimunes

A via reguladora Keap1-Nrf2 parece também desempenhar um importante papel sobre a coordenação adequada do sistema imune. Muitos estudos em modelos orgânicos vivos observaram que a deficiência em Nrf2 foi capaz agravar e/ou aumentar o risco de desenvolver uma ampla variedade de doenças autoimunes, incluindo lúpus, esclerose múltipla, anemia hemolítica, artrite reumatoide e muitas outras (YOH et al., 2001; BERNSTEIN; MILLER, 2010; LI et al., 2004; LEE et al., 2004; MA et al., 2006). Os ratos

deficientes em Nrf2, por exemplo, apesar de terem desenvolvido estruturas corporais normais, exibiram uma grande variedade de distúrbios autoimunes conjuntamente a um tempo de vida abreviado. Acredita-se que a diminuição da produção de glutathione em camundongos deficientes em Nrf2 leve à má coordenação imunológica e a processos inflamatórios exacerbados.

Modulação nutrigenômica da inflamação

Nos últimos anos, numerosos estudos epidemiológicos e experimentais *in vivo* mostraram sugestivos efeitos anti-inflamatórios e quimiopreventivos derivado dos fitoativos. WASABI GENE® possui diferentes isotiocianatos avaliados por suas propriedades multialvo de redução dos fatores pró-inflamatórios. A inibição da iNOS, e citocinas pró-inflamatórias, acompanha a inibição específica da COX-2 – Preservando de maneira seleta a atividade de sua isoforma COX-1 constituinte. A via de sinalização da MAPK, uma das mais importantes vias envolvidas nas respostas inflamatórias, mostrou-se igualmente supressa, por Isotiocianatos presentes na espécie. A este fitoativo, foi atribuído um controle de todas as três vias indutoras da MAPK, através da ativação de fatores transcricionais e reguladores epigênicos (TRIO et al., 2018).

Posologia e modo de usar

Ingerir uma dose de 100 mg de WASABI GENE®, duas vezes ao dia, após as principais refeições. Utilizar cápsulas gastrorresistentes.

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

Contraindicações

A administração oral de WASABI GENE[®], nas doses recomendadas, apresenta boa tolerabilidade. Não deve ser utilizado por gestantes, lactantes e crianças.

*Material destinado ao profissional da saúde (médico, nutricionista ou farmacêutico).

Informações farmacotécnicas

Devido as características de WASABI GENE[®], sua manipulação deve ser realizada com o uso de máscara grossa e com o sistema de exaustão ligado.

Referências

ANTOSIEWICZ J et al. Role of Reactive Oxygen Intermediates in Cellular Responses to Dietary Cancer Chemopreventive Agents, **Planta Med.** 2008; October, 74(13), pp. 1570–1579.

BERNSTEIN A I, MILLER G W Oxidative Signaling in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, **TOXICOLOGICAL SCIENCES.** 2010; 114(2), pp. 159–161.

BONES A M, ROSSITER J T The myrosinase-glucosinolate system, its organisation and biochemistry, **PHYSIOLOGIA PLANTARUM.** 1996; 97, pp. 194-208.

CONAWAY C C Isothiocyanates as Cancer Chemopreventive Agents: Their Biological Activities and Metabolism in Rodents and Humans, **Current Drug Metabolism.** 2002; 3, pp. 233-255.



/florien.fitoterapia



/florienfitoativo



HECHT S S. Chemoprevention by Isothiocyanates, **Journal of Cellular Biochemistry**. 1995; Supplement 22, pp. 195-209.

HOLMSTRÖM K M. The multifaceted role of Nrf2 in mitochondrial function. **Current Opinion in Toxicology**. 2016; 1, pp. 80–91.

HYBERTSON B M et al. Oxidative stress in health and disease: The therapeutic potential of Nrf2 activation, **Molecular Aspects of Medicine**. 2011; 32, pp. 234–246.

KOBAYASHI M, YAMAMOTO M Molecular Mechanisms Activating the Nrf2-Keap1 Pathway of Antioxidant Gene Regulation, **ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING**. 2005; Volume 7, Numbers 3 & 4.

LEE J M et al. Targeted disruption of Nrf2 causes regenerative immune-mediated hemolytic anemia, **PNAS**. 2004; June 29, vol. 101 no. 26, pp. 9751–9756.

LI J et al. Genetic dissection of systemic autoimmune disease in Nrf2-deficient mice, **Physiol Genomics**. 2004; 18: pp. 261–272.

MA Q et al. Multiorgan Autoimmune Inflammation, Enhanced Lymphoproliferation, and Impaired Homeostasis of Reactive Oxygen Species in Mice Lacking the Antioxidant-Activated Transcription Factor Nrf2, **American Journal of Pathology**. 2006; Vol. 168, No. 6, June.

Vendas

(19) 3429 1199

Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br

www.florien.com.br



/florien.fitoterapia



/florienfitoativo



MORIMITSU Y et al. A Sulforaphane Analogue That Potently Activates the Nrf2-dependent Detoxification Pathway Vol. 277, No. 5, **The Journal Of Biological Chemistry**. 2002; pp. 3456–3463.

NGUYEN T et al. The Pathways And Molecular Mechanisms Regulating Nrf2 Activation In Response To Chemical Stress, **Free Radical Biology & Medicine**. 2004; Vol. 37, No. 4, pp. 433 – 441.

OGAWA T et al Suppressive effect of hot water extract of wasabi (*Wasabia japonica* Matsum.) leaves on the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes, **Food Chem**. 2010; 118, pp. 239-244.

RECIO R et al. Biologically Active Isothiocyanates: Protecting Plants and Healing Humans, **Studies in Natural Products Chemistry**. 2017; Vol. 53.

TRIO P et al. Comparative Gene Expression Profiling Cultured Cell Lines after Treatment with Wasabi-derived Isothiocyanates, **KIMIKA**. 2018; Volume 29, Number 1, pp. 1-10.

WITTSTOCK U, HALKIER B A Glucosinolate research in the Arabidopsis era, **TRENDS in Plant Science**. 2002; Vol.7 No.6 June.

YAMASAKI M et al. Anti-obesity effects of hot water extract from Wasabi (*Wasabia japonica* Matsum.) leaves in mice fed high-fat diets, **Nutr. Res. Pract**. 2013; 7, pp. 267-272.

Vendas

(19) 3429 1199

Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br

www.florien.com.br



/florien.fitoterapia



/florienfitoativo



Florien

YOH K et al. Nrf2-deficient female mice develop lupus-like autoimmune nephritis, **Kidney International**. 2001; Vol. 60, pp. 1343–1353.

Vendas

(19) 3429 1199

Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br

www.florien.com.br