

ATIVIDADE ANTITUMORAL DE PEPTÍDEOS DERIVADOS DE ALIMENTOS: PRINCIPAIS MECANISMOS DE AÇÃO INVESTIGADOS

Biane Oliveira Philadelpho ¹

Victória Cruz de Souza ²

Johnnie Elton Machado dos Santos ³

Mariana Barros de Cerqueira e Silva ⁴

Ederlan de Souza Ferreira ⁵

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde estima-se que no ano de 2030 haverá mais de 27 milhões de novos casos de câncer, 117 milhões de mortes e 75 milhões de pessoas convivendo com a patologia (FERLAY, 2013). Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que apresentam como característica divisão celular descontrolada com consequente comprometimento tecidual e invasão a outras regiões do organismo (BLANCO-MÍGUEZ *et al.*, 2016). Devido ao envelhecimento populacional e aos hábitos de vida modernos, o câncer é uma das doenças crônicas mais prevalentes na atualidade apresentando 18,1 milhões de novos casos e 9,6 milhões de mortes em 2018 (BRAY *et al.*, 2018).

As estratégias de tratamento, tais como cirurgia, quimioterapia e radioterapia são frequentemente associadas a efeitos colaterais por causarem danos aos tecidos saudáveis (CARILLO *et al.*, 2017) além da resistência a diversos agentes antineoplásicos (KIBRIA; HATAKEYAMA; HARASHIMA, 2014). Por outro lado, resultados de estudos epidemiológicos sustentam a hipótese de que a alimentação desempenha papel importante como forma alternativa (promissora) e auxiliar aos tratamentos, especialmente pela ingestão daqueles alimentos considerados funcionais (CORDEIRO *et al.*, 2018).

Vários levantamentos têm reportado os efeitos positivos observados em estudos com peptídeos derivados de proteínas de alimentos sobre a saúde humana, sobretudo nas condições de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipertensão (LEE; HUR, 2017; SCARAFONI; MAGNI; DURANTI, 2007).

Mais recentemente, alguns estudos têm observado que peptídeos derivados de certos alimentos exercem um efeito antitumoral, com destaque para as proteínas de soja (FERNÁNDEZ-TOMÉ *et al.*, 2017; GALBAS *et al.*, 2018). A lunasina, peptídeo derivado da fração albumina 2S da soja, constituída por 43 resíduos de aminoácidos, tem demonstrado exercer atividade antitumoral em estudos realizados em culturas de células (mama, hepático e cólon) e animais (HERNÁNDEZ-LEDESMA; DE LUMEN, 2008; PABONA *et al.*, 2013). Entretanto, os mecanismos pelos quais esses peptídeos exercem este efeito ainda não estão completamente elucidados. Algumas hipóteses têm sido investigadas que incluem atividades apoptótica, antiproliferativa e imunomoduladora (FEREGRINO-PEREZ *et al.*, 2014; GONZALEZ-MONTOYA *et al.*, 2018; HERNÁNDEZ-LEDESMA; DE LUMEN, 2008; LI *et al.*, 2013). Além disso, peptídeos derivados de outras proteínas também têm demonstrado efeitos semelhantes à lunasina (CARRILLO *et al.*, 2017; ZHANG; MU, 2018).

Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar os resultados de estudos que demonstraram o efeito antitumoral exercido por peptídeos derivados de alimentos e seus possíveis mecanismos de ação.

¹ Mestranda em Ciência dos Alimentos da Universidade Federal da Bahia - UFBA, biane_philadelpho@hotmail.com;

² Graduanda de Farmácia da Universidade Federal da Bahia - UFBA, victoriacruz.29@hotmail.com;

³ Graduando de Farmácia da Universidade Federal da Bahia - UFBA, johnnie.machado25@gmail.com;

⁴ Doutoranda em Biotecnologia da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP, marianabarros.cs@gmail.com

⁵ Prof^o orientador: Doutor em Ciência dos Alimentos, Universidade Federal da Bahia - BA, ederlan.ferreira@ufba.br.

METODOLOGIA

As bases de dados utilizadas para a busca dos manuscritos foram os *websites*: PUBMED® (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), LILACS/BIREME® (<http://lilacs.bvsalud.org>), ScienceDirect® (<https://www.sciencedirect.com>) e SCIELO® (<https://www.scielo.org>), sendo aplicado individualmente ou em combinação os seguintes descritores: *food peptides*, *anticancer peptides*, *bioactive peptides from food*, *antiproliferative peptides*. Como critérios de inclusão foram consideradas os estudos: *i. publicados em língua inglesa; ii. publicados no período entre 2015-2019; iii. relacionados atividade apoptótica, antiproliferativa e/ou imunomoduladora*. Não foram considerados os estudos de *revisões sistemáticas, metanálise* e editoriais. Posteriormente, foi realizado uma pré-seleção com base no título, resumo e objetivo do estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O levantamento resultou em 28 manuscritos pré-selecionados. Desse número 13 investigaram sobre peptídeos/frações proteicas derivados a partir de grãos das leguminosas 46,45% ($n = 13$), cereais 14,28% ($n = 4$), vegetais folhosos 3,57% ($n = 1$), tubérculo 3,57% ($n = 1$), frutas 14,28% ($n = 4$), fungo (cogumelo) 3,57% ($n = 1$) e de origem animal 14,28% ($n = 4$). A soja (*Glycine max*) foi o alimento com mais frequência entre os estudos que buscaram seqüências de peptídeos relacionados à atividade antitumoral (35,71%, $n = 10$).

É notório que a fração proteica dessa leguminosa tenha sido consideravelmente mais investigada até o momento, especialmente quanto a presença de peptídeos bioativos derivados da sua hidrólise. Desde a década de 1940 postula-se a ação da proteína de soja sobre metabolismo lipídico, especialmente sobre a hipercolesterolemia, porém não havia evidências suficientes a respeito dos efeitos, bem como dos componentes que poderiam estar associados (MEEKER *et al.*, 1941). Além disso, a proteína de soja voltou a ganhar notoriedade em 1997, quando o peptídeo lunasina foi identificado pela primeira vez (GALVEZ *et al.*, 1997) e, posteriormente, teve sua atividade antitumoral reconhecida contra linhagens tumorais de mama e próstata (KOLONEL *et al.*, 2000; MOUROUTI; PANAGIOTAKOS, 2013).

A fim de elucidar os mecanismos de ação pelos quais esse peptídeo exerceria este efeito, alguns estudos têm buscado investigar três diferentes hipóteses. Na primeira, Mcconnell *et al.* (2015) observaram que a lunasina foi capaz de interromper o ciclo celular na fase G1/S, aumentar a expressão de p27Kip1 e inibir a fosforilação de Akt e de Rb em células de câncer de pulmão NSCLC. No segundo, observado pela primeira vez por Jiang *et al.* (2016) em ensaios realizados em linhagens MDA-MD-231 e MCF-7 (câncer de mama) está relacionado com a habilidade do peptídeo em inibir a metaloproteinase-2/-9 via sinalização FAK/Akt/ERK e NF- κ B, e o terceiro apresentado por Shidal *et al.* (2016) que demonstraram a redução do número de células iniciadoras de melanoma em linhagens SKMEL-28 e A-375 relacionado a modificação do ciclo celular.

Recentemente, resultados de estudos subsequentes têm confirmado os achados iniciais. Estudo realizado com o peptídeo vulgarmente denominado de Vglicina obtido a partir da proteína majoritária da soja, a glicina (globulina do tipo-11S), mostrou que o peptídeo foi capaz de interromper o ciclo celular e alterar a expressão das proteínas CDK2, Ciclina D1, Bax, Bcl-2, Mcl-1 e caspase-3 que estão relacionadas diretamente com o processo apoptótico em linhagens CT-26, SW480 e NCL-H716 de câncer de cólon (GAO *et al.*, 2017).

Outros estudos têm investigado se outras sequências primárias oriundas a partir da ação de diferentes enzimas proteolíticas apresentam atividade antitumoral semelhante à lunasina,

além de explorar proteínas de outras espécies de leguminosas, bem como em diferentes alimentos proteicos.

Peptídeos de diferentes massas moleculares derivados do isolado proteico de soja, pela ação enzimática da alcalase e em seguida tratado pela ação sequencial de pepsina/pancreatina apresentaram diferentes capacidades inibitórias para o crescimento de linhagem tumoral CCRF-CEM (sangue). O *pool* constituído por peptídeos entre 50-10 kDa mostrou reduzir a taxa de proliferação celular em 68% na concentração de 800 µg/mL, enquanto que as frações de peptídeos entre 10-5 kDa e os menores do que 5 kDa mostraram diminuir em 52 e 23%, respectivamente (RAYAPROLU *et al.*, 2017).

González-Montoya *et al.* (2018) investigaram ação citotóxica de hidrolisado proteico gerado a partir da sua hidrólise com pepsina/pancreatina assim como de diferentes frações de peptídeos (maiores que 10 kDa, entre 10-5 kDa e os menores que 5 kDa) em linhagens tumorais de cólon (HT-29, HCT-116, Caco-2). O hidrolisado total apresentou atividade citotóxica mais proeminente nas células de Caco-2 ($IC_{50}=10,3$ mg/mL) e entre as frações, os peptídeos que constituíram a fração de maior massa molecular (maiores de 10 kDa) demonstraram maior capacidade inibitória sob a linhagem Caco-2 ($IC_{50}=11,70$ mg/mL). Essa frações foram cromatografadas resultando em quatro subfrações (F1–F4), sendo que a subfração F1 mostrou reduzir de maneira dose-dependente a proliferação de todas as linhagem tumorais testadas. Assim sendo, foram identificados 12 peptídeos nessa subfração, sendo a maioria deles pertencentes às proteínas de reservas – β -conglucina e glicina – e a maioria apresentou ao menos um resíduo de glutamina, sugerindo que este aminoácido pode ser o principal responsável pela atividade antitumoral nessa subfração.

Kurban *et al.* (2017) hidrolisaram o isolado proteico da soja com tripsina e testaram sua atividade citotóxica em linhagens de mama (MCF-7), fígado (Hep-G2) e de próstata (PC-3). Foi observado que o hidrolisado foi capaz de inibir a proliferação de todas as linhagens tumorais estudadas, porém foi maior para PC-3 ($IC_{50}=3,05$ mg/mL), MCF-7 ($IC_{50}=9,84$ mg/mL) e Hep-G2 ($IC_{50}=30,33$ mg/mL), respectivamente. Tal ação pode ser atribuída à sua atividade antioxidante ($IC_{50}=8,96$ mg/mL) ou por esses peptídeos serem capazes de interferir na transdução de sinal nessas linhagens de células.

Outras leguminosas muito estudadas na busca de peptídeos com ação antitumoral são diferentes espécies de feijão em virtude da sua similaridade estrutural com as vicilinas da soja (ARGO; NARAYANA; NIELSEN, 1985; HIRANO; KAGAWA; OKUBO, 1992). Gupta, Srivastava e Bhagyawant (2018) revelaram que a vicilina do feijão mungu (*Vigna radiata* (L.) R. Wilczek) apresentou atividade antiproliferativa de maneira dose-dependente frente às células de câncer de mama MCF-7 ($IC_{50}=0,32$ mg/mL) e MDA-MD-231 ($IC_{50}=0,26$ mg/mL) nas concentrações de 0,2 e 1 mg/mL, superior aos hidrolisados gerados a partir dela pela ação individual de tripsina e alcalase. O hidrolisado com alcalase apresentou a maior atividade de eliminação de radicais livres por DPPH com menor IC_{50} ($IC_{50}=0,77$ µg/ml). Por outro lado, a vicilina ($IC_{50}=1.95$ µg/ml) exibiu menor atividade de eliminação de radicais.

Luna-Vital, De Mejía e Loarca-Piña (2016) avaliaram em células de câncer colorretal humano (HCT116) a atividade antiproliferativa de peptídeos alimentares puros identificados na fração não-digestível do feijão comum (*Phaseolus vulgaris* L.) descritos em um trabalho anterior (LUNA-VITAL *et al.*, 2014) quanto a seu potencial para induzir a parada e apoptose do ciclo celular, bem como seu mecanismo molecular de ação. Os peptídeos GLTSK e GEGSGA foram aqueles capazes de inibir o crescimento celular de maneira dose-dependente ($IC_{50}=134,6$ µM e $IC_{50}=156,7$ µM, respectivamente). O GLTSK provocou perda do potencial de membrana mitocondrial em 16,1%, aumentou a concentração intracelular de espécies reativas ao oxigênio (ROS) assim como a expressão da p21, um importante inibidor do ciclo celular. O GEGSGA induziu a apoptose em 23,7% das células e aumentou a expressão da p53 (proteína relacionada

ao bloqueio do ciclo celular em caso de dano ao DNA). Desse modo, foi demonstrado pela primeira vez peptídeos dietéticos puros originalmente identificados no feijão não digerível capazes de inibir seletivamente as células humanas de câncer colorretal HCT116, exercendo atividade biológica potencial seletiva (LUNA-VITAL *et al.*, 2014).

Xue *et al.* (2015) identificaram e descreveram o peptídeo CPe-III (RQSHFANAQP) obtido do hidrolisado das albuminas do grão de bico em estudo anterior (XUE *et al.*, 2012) e aplicaram a ferramenta *in vitro* e *in silico* a fim de verificar uma possível ação antitumoral do mesmo sobre linhagens de câncer de mama (MDA-MB-231 e MCF-7). O IC₅₀ do peptídeo CPe-III para inibir as células MDA-MB-231 e MCF-7 foi de 1,50 µmol/mL e 2,38 µmol/mL, respectivamente, verificando-se, portanto, que houve atividade citotóxica sobre essas linhagens. A fim de avaliar um possível mecanismo pelo qual causa tal ação foi realizado um *docking* molecular do peptídeo com o domínio de ligação do DNA do p53, o qual sugeriu a possibilidade desse peptídeo se ligar nessa região através de ligações de hidrogênio.

Alimentos como os cereais também já foram descritos como fonte de peptídeos/proteínas com atividade antitumoral. Quiroga, Barrio e Añon (2015) testaram diferentes proteínas/frações de proteínas (isolado proteico total, albuminas, globulinas, glutelinas, fração hidrofóbica) sobre a proliferação de células UMR106 (osteosarcoma). Globulinas e glutelinas apresentaram atividade menos pronunciada (IC₅₀>2,0 mg/mL, ambas) enquanto as albuminas exibiram a maior atividade entre as frações proteicas (IC₅₀=0,5 mg/mL). O isolado proteico (IC₅₀=1,0 mg/mL) demonstrou efeito maior do que as globulinas e glutelinas, todavia menor que as albuminas. O inibidor mais potente foi a fração hidrofóbica com IC₅₀=0,1 mg/mL, o qual inibiu a adesão celular de forma dose-dependente. Nessa fração foi identificada predominantemente peptídeos pertencentes à lectina e globulina-11S. Como as globulinas apresentaram atividade menos potente comparada a fração hidrofóbica, sugere-se que as lectinas podem ter sido as principais responsáveis pela atividade citotóxica nas células de osteosarcoma, corroborando com achados da literatura (DE MEJÍA; PRISECARU, 2005; LIU; BIAN; BAO, 2010).

Outros trabalhos também investigaram a citotoxicidade causada por peptídeos de origem animal, como em produtos cárneos. Kim, Yang e Jang (2018) isolaram peptídeos menores que 3 kDa das proteínas da carne de Hanwoo. Os peptídeos foram separados em 10 frações (F1-F10) por RP-HPLC. As frações F1 e F2 apresentaram maior capacidade de absorção de radicais do oxigênio (ORAC), de 63,94 µM TE e 70,12 µM TE, respectivamente. Por isso, elas passaram por um segundo fracionamento sendo identificado quatro peptídeos (P1-P4), e o P3 foi o que apresentou maior capacidade de absorção de radicais do oxigênio (ORAC), de 94,21 µM TE. Esse peptídeo foi identificado como Cys-Cys-Cys-Cys-Ser-Val-Gln-Lys (888,3 Da). Sua atividade citotóxica foi testada em na linhagem HT-116 (côlon), causando inibição significativa dessas células (74,76%) na concentração de 250 µg/mL comparada ao controle (p<0,05). Também foi observado teve tal efeito através da via de fosforilação das quinases ERK, JNK e p38 nas concentrações de 100 a 250 µg/mL.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta revisão foram identificados peptídeos capazes de causar citotoxicidade em diferentes linhagens de células tumorais assim como descrever diferentes mecanismos de ação. Faz-se necessário estudos mais detalhados a fim de compreender de que forma essas moléculas atuam nesses alvos. Espera-se que peptídeos possam ser utilizados futuramente na imunoterapia do câncer devido a certas características que os mesmos apresentam, como melhor especificidade, menor chance de desenvolver resistência e causar toxicidade.

Palavras-chave: Peptídeos bioativos, atividade antitumoral, ciclo celular, vias de sinalização.

REFERÊNCIAS

- ARGOS, P.; NARAYANA, S. V.; NIELSEN, N. C. Structural similarity between legumin and vicilin storage proteins from legumes. **The EMBO journal**, v. 4, n. 5, p. 1111-1117, 1985.
- BLANCO-MÍGUEZ, A. et al. From amino acid sequence to bioactivity: The biomedical potential of antitumor peptides. **Protein Science**, v. 25, n. 6, p. 1084-1095, 2016.
- BRAY, F. 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.
- CARRILLO, W. et al. Antiproliferative activity of walnut (*Juglans regia* L.) proteins and walnut protein hydrolysates. **Journal of medicinal food**, v. 20, n. 11, p. 1063-1067, 2017.
- CORDEIRO, S. A. et al. Importância Dos Alimentos Funcionais na Prevenção E Tratamento de Doenças. **International Journal of Nutrology**, v. 11, n. S 01, p. Trab457, 2018.
- DE MEJÍA, E. G.; PRISECARU, V. I. Lectins as bioactive plant proteins: a potential in cancer treatment. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 45, n. 6, p. 425-445, 2005.
- FEREGRINO-PEREZ, A. A. et al. A non-digestible fraction of the common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) induces cell cycle arrest and apoptosis during early carcinogenesis. **Plant foods for human nutrition**, v. 69, n. 3, p. 248-254, 2014.
- FERNÁNDEZ-TOMÉ, S. et al. Transepithelial transport of lunasin and derived peptides: Inhibitory effects on the gastrointestinal cancer cells viability. **Journal of Food Composition and Analysis**, 2017.
- GALBAS, M. E. et al. Lunasin—a bioactive peptide from triticale (*X Triticosecale* Wittmack) seeds, inhibits proliferation of cancer HeLa and SK-OV-3 cells. **BioTechnologia**, v. 98, n. 3, p. 219-224, 2018.
- GALVEZ, A. F. et al. A novel methionine-rich protein from soybean cotyledon: cloning and characterization of cDNA (accession no. AF005030). Plant Gene Register# PGR97-103. **Plant Physiology**, v. 114, p. 1567-1569, 1997.
- GAO, C. et al. The soy-derived peptide Vglycin inhibits the growth of colon cancer cells in vitro and in vivo. **Experimental Biology and Medicine**, v. 242, n. 10, p. 1034-1043, 2017.
- GONZÁLEZ-MONTOYA, M. et al. Peptides derived from in vitro gastrointestinal digestion of germinated soybean proteins inhibit human colon cancer cells proliferation and inflammation. **Food chemistry**, v. 242, p. 75-82, 2018.
- GUPTA, N.; SRIVASTAVA, N.; BHAGYAWANT, S. S. Vicilin—A major storage protein of mungbean exhibits antioxidative potential, antiproliferative effects and ACE inhibitory activity. **PloS one**, v. 13, n. 2, p. e0191265, 2018.
- HERNÁNDEZ-LEDESMA, B.; DE LUMEN, B. O. Lunasin: a novel cancer preventive seed peptide. **Perspectives in medicinal chemistry**, v. 2, p. PMC. S372, 2008.
- HIRANO, H.; KAGAWA, H.; OKUBO, K. Characterization of proteins released from legume seeds in hot water. **Phytochemistry**, v. 31, p. 731-735, 1992.
- JIANG, Q. et al. Lunasin suppresses the migration and invasion of breast cancer cells by inhibiting matrix metalloproteinase-2/-9 via the FAK/Akt/ERK and NF-κB signaling pathways. **Oncology reports**, v. 36, n. 1, p. 253-262, 2016.
- KIBRIA, G.; HATAKEYAMA, H.; HARASHIMA, H. Cancer multidrug resistance: mechanisms involved and strategies for circumvention using a drug delivery system. **Archives of pharmacal research**, v. 37, n. 1, p. 4-15, 2014.
- KIM, H.; YANG, S.; JANG, A. Anti-proliferative Effect of a Novel Anti-oxidative Peptide in Hanwoo Beef on Human Colorectal Carcinoma Cells. **Korean journal for food science of animal resources**, v. 38, n. 6, p. 1168, 2018.

- KOLONEL, L. N. et al. Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 9, n. 8, p. 795-804, 2000.
- KUERBAN, A. et al. *In vitro* Antiglycation, Antioxidant and Antiproliferative Properties of Peptides Derived from Tryptic Hydrolysis of Soya Bean. **Journal of Pharmaceutical Research International**, p. 1-12, 2017.
- LEE, S. Y.; HUR, S. J. Antihypertensive peptides from animal products, marine organisms, and plants. **Food chemistry**, v. 228, p. 506-517, 2017.
- LI, J. et al. Apoptosis in human hepatoma HepG2 cells induced by corn peptides and its anti-tumor efficacy in H22 tumor bearing mice. **Food and chemical toxicology**, v. 51, p. 297-305, 2013.
- LIU, B.; BIAN, H.; BAO, J. Plant lectins: potential antineoplastic drugs from bench to clinic. **Cancer letters**, v. 287, n. 1, p. 1-12, 2010.
- LUNA-VITAL, D. A.; DE MEJÍA, E. G.; LOARCA-PIÑA, G. Selective mechanism of action of dietary peptides from common bean on HCT116 human colorectal cancer cells through loss of mitochondrial membrane potential and DNA damage. **Journal of functional foods**, v. 23, p. 24-39, 2016.
- LUNA-VITAL, D. A. et al. Peptides extracted from common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) non-digestible fraction caused differential gene expression of HCT116 and RKO human colorectal cancer cells. **Food Research International**, v. 62, p. 193-204, 2014.
- MCCONNELL, E. J. et al. The soybean-derived peptide lunasin inhibits non-small cell lung cancer cell proliferation by suppressing phosphorylation of the retinoblastoma protein. **Oncotarget**, v. 6, n. 7, p. 4649, 2015.
- MEEKER, D. R. et al. Effect of high protein diets on experimental atherosclerosis of rabbits. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 31, p. 147-162, 1941.
- MOUROUTI, N.; PANAGIOTAKOS, D. B. Soy food consumption and breast cancer. **Maturitas**, v. 76, n. 2, p. 118-122, 2013.
- PABONA, J. M. 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, 2013.
- QUIROGA, A. V.; BARRIO, D. A.; AÑON, M. C. Amaranth lectin presents potential antitumor properties. **Food Science and Technology**, v. 60, n. 1, p. 478-485, 2015.
- RAYAPROLU, S. J. et al. Soybean peptide fractions inhibit human blood, breast and prostate cancer cell proliferation. **Journal of food science and technology**, v. 54, n. 1, p. 38-44, 2017.
- SCARAFONI, A.; MAGNI, C.; DURANTI, M. Molecular nutraceuticals as a mean to investigate the positive effects of legume seed proteins on human health. **Trends in Food Science & Technology**, v. 18, n. 9, p. 454-463, 2007.
- SHIDAL, C. et al. Lunasin is a novel therapeutic agent for targeting melanoma cancer stem cells. **Oncotarget**, v. 7, n. 51, p. 84128, 2016.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. GLOBOCAN 2012: cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. **Lyon, France: International agency for research on cancer**, v. 2016, 2013.
- XUE, Z. et al. Antihyperlipidemic and antitumor effects of chickpea albumin hydrolysate. **Plant foods for human nutrition**, v. 67, n. 4, p. 393-400, 2012.
- XUE, Z. et al. Antioxidant activity and anti-proliferative effect of a bioactive peptide from chickpea (*Cicer arietinum* L.). **Food research international**, v. 77, p. 75-81, 2015.
- ZHANG, M.; MU, T. Contribution of different molecular weight fractions to anticancer effect of sweet potato protein hydrolysates by six proteases on HT-29 colon cancer cells. **International Journal of Food Science & Technology**, v. 53, n. 2, p. 525-532, 2018.