

Potencial farmacológico de produtos naturais para o tratamento do câncer

Pharmacological potential of natural products for cancer treatment

Recebido em: 06/09/2019

Aceito em: 17/08/2020

Lisandro Diego Giraldez ALVAREZ; Yngred Éwenny de Carvalho LACERDA; Arielly Kerolly Ferraz SOUSA; Beatriz Santos de BRITO; Mateus Gonçalves SANTOS; Nadja Ferreira Rabelo de MELO
Laboratório de Bioquímica. Departamento de Ciências Naturais (DCN). Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB). Estrada do Bem Querer, Km 4, Bairro Universitário, CEP 45031-300. Vitória da Conquista, Bahia, Brasil.
E-mail: giraldezli@gmail.com

ABSTRACT

Current treatments such as radio and chemotherapy can cause damage to healthy cells and consequently have harmful effects on the body. In this sense, we sought to review the effects of several natural products on cancer cells, mitigating the disordered proliferation and evaluate the pharmacological potential for the production of drugs derived from these products. Although there are several treatments for cancer, the use of natural products makes it possible to delay the carcinogenic development. In addition, its combined use with drugs developed also points to a promising and complementary alternative for treating different types of cancer. This study presents some of the latest research published between the years 2016 and 2019 that assessed the effects of different natural compounds for treating cancer. The results showed that natural products have great pharmacological potential to be used in the production of anticancer drugs, directly assisting in the reduction of tumor activities, with a proapoptotic effect, increased caspase-8, caspase-3 and Fas, increased protein expression Bax or p21 and inhibition of NF-kB and topoisomerase II expression, for example.

Keywords: anticancer; plants; medicines; natural compounds.

RESUMO

Tratamentos atuais como a rádio e a quimioterapia podem causar prejuízos às células saudáveis e, conseqüentemente, acarretar efeitos prejudiciais ao organismo. Neste sentido, buscou-se revisar os efeitos de diversos produtos naturais contra células cancerígenas, visando amenizar a proliferação desordenada e avaliar o potencial farmacológico para a capacidade de produção de fármacos derivados desses produtos. Embora se saiba que existem vários tratamentos para o câncer, o uso de produtos naturais possibilita o retardo do desenvolvimento carcinogênico. Além disso, seu uso combinado a medicamentos já desenvolvidos também aponta para uma alternativa promissora e complementar no tratamento de diferentes tipos de câncer. Este estudo tem como objetivo apresentar algumas das últimas pesquisas publicadas entre

os anos de 2016 e 2019 que avaliam efeitos de diferentes compostos naturais no tratamento do câncer. Os resultados mostraram que os produtos naturais possuem um grande potencial farmacológico para serem utilizados na produção de fármacos anticancerígenos, auxiliando diretamente na redução das atividades tumorais, com efeito proapoptótico, aumento de caspase-8, caspase-3 e Fas, aumento da expressão das proteínas Bax ou p21 e inibição da expressão de NF-κB e topoisomerase II, por exemplo.

Palavras-chave: anticâncer; plantas; medicamentos; compostos naturais.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo, representando cerca de 9,6 milhões de mortes em 2018. O impacto econômico do câncer é significativo e está aumentando. Em 2010, o custo econômico anual total dessa doença foi estimado em aproximadamente US \$1,16 trilhão (1).

O câncer, também chamado de neoplasia maligna, é uma doença em que as células anormais se dividem de forma descontrolada e agressiva, formando tumores que podem se espalhar por diversas regiões do corpo (2). Indivíduos com uma predisposição genética ao câncer apresentam variação em sua probabilidade de desenvolver algum tumor devido às diferenças genótípicas no grau de penetração (o nível no qual um genótipo específico afeta o fenótipo de um indivíduo) e hereditariedade (o grau em que um fenótipo é devido a fatores genéticos) (3).

Há alguns anos, a pesquisa científica começou a averiguar a capacidade de produção de medicamentos à base de produtos naturais. Produtos naturais foram utilizados primordialmente pelos seres humanos devido aos muitos metabólitos secundários farmacologicamente ativos produzidos pelas plantas, por exemplo. Os metabólitos inibem a divisão celular e, sendo assim, podem ser empregados para o tratamento de câncer, como é o exemplo do medicamento mitostático paclitaxel (taxol). A capacidade das plantas de produzir medicamentos contra o câncer expandiu-se devido ao advento da engenharia genética, principalmente nos últimos anos, devido ao desenvolvimento de sistemas de edição de genes, como a plataforma CRISPR/Cas9, o que permitiu a introdução de alterações genéticas que podem facilitar a acumulação de substâncias

farmacologicamente ativas e até a produção de proteínas recombinantes heterólogas, incluindo anticorpos humanos, lectinas e possíveis vacinas (4).

Os produtos naturais são fonte de diversos componentes químicos farmacologicamente ativos que podem contribuir no combate ao câncer. Nos últimos anos, algumas substâncias orgânicas, têm sido investigadas para o tratamento do câncer como por exemplo: paclitaxel, cabazitaxel, vinblastine, vincristine etc (5).

Em vista disso, esta revisão apresenta uma atualização de artigos recentes que utilizam produtos naturais com potencial farmacológico para a sua aplicação como medicamentos antineoplásicos.

MÉTODO

A busca foi realizada na base de dados Medline (via Pubmed), utilizando os descritores “câncer”, “produtos naturais”, “*in vitro*” e “cultura de células”, sendo selecionados artigos publicados entre os anos de 2016-2019.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Utilização de produtos naturais para a produção de medicamentos. Existem artigos que mostram os efeitos citotóxicos de diferentes extratos obtidos a partir de produtos naturais. Por exemplo, *Aster tataricus* L. é um remédio tradicional usado na Ásia Oriental, utilizado no alívio de doenças inflamatórias e/ou respiratórias (6). Essa planta também é eficaz no tratamento do carcinoma escamoso oral, um dos tipos de câncer de cabeça e pescoço. A procura por fatores que minimizassem esse distúrbio levaram a um estudo que avaliou a atividade

citotóxica do *A. tataricus* (AT) em linhagens celulares de carcinoma escamoso oral humano SCC-9, usando extratos etanólicos. Foi observado que o extrato de AT é citotóxico nas células cancerígenas SCC-9, bem como, tem a capacidade de redução de potencial clonogênico dessas células, do mesmo modo que inibe consideravelmente a proliferação celular na fase G2/M (7).

O potencial da flora africana também está sendo intensamente estudado na procura de novos agentes farmacológicos. Assim, foram realizados estudos com extrato de plantas como *Elephantopus mollis* Kunth. (EMW), casca de *Enantia chlorantha* (Oliv.) Setten & Maas (BCE), folhas de *Kalanchoe crenata* (Andrews) Haw. (KCL), casca de *Lophira alata* Banks ex C.F.Gaertn. (LAB), folhas de *Milletia macrophylla* Benth. (MML) e folhas de *Phragmanthera capitata* (Spreng.) Balle (PCL) sobre cinco linhagens celulares humanas de câncer sólido: mesotelioma SPC212; non-small câncer de pulmão A549 (NSCLC); hepatocarcinoma (HepG2); adenocarcinoma de mama (MCF-7); adenocarcinoma colorretal (DLD-1) e fibroblastos normais (CRL2120). Em todos os extratos, a análise fotoquímica revelou a presença de polifenóis, triterpenos e esteróis, com variações nos valores observados, com destaque para EMW, que induziu a apoptose em células MCF-7 mediada por câmbios do potencial de membrana (MMP) e aumento da produção de espécies reativas a oxigênio (ERO), similar a KCL, que também induziu apoptose por produção de ERO. O estudo forneceu evidências da citotoxicidade dos extratos vegetais testados e destacando a boa atividade de *E. mollis* e *K. crenata* (8).

As terapias antiangiogênicas e pró-apoptóticas são métodos eficazes para o tratamento do câncer. Angiogênese anormal tem papel fundamental no avanço do tumor, devido a um desequilíbrio entre fatores pró- e antiangiogênicos (bloqueadores do fator de crescimento vascular) dominados pela superprodução do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), desencadeado por hipóxia tecidual (9).

Os efeitos terapêuticos das plantas medicinais *Eugenia jambolana* Lam. (Myrtaceae), *Musa paradisiaca* L. (Musaceae) e *Coccinia indica* Wight & Arn. (Cucurbitaceae) na forma de extratos acetato de etila (EA) e *n*-butanol de *E. jambolana* (semen-

tes), extratos de *M. paradisiaca* (raízes) e *C. indica* (folhas) em relação à neoplasia mamária, usando linhagens celulares MCF-7, MDA-MB-231 e célula endotelial da veia umbilical (HUVEC). Os extratos EA de *E. jambolana* e *M. paradisiaca* mostraram maior citotoxicidade, pois inibiram a proliferação celular; portanto, pode-se concluir que a partir das propriedades antiangiogênicas e pró-apoptóticas, e, assim moléculas presentes nos extratos EA de *E. jambolana* e *M. paradisiaca* podem, potencialmente, ser consideradas para o desenvolvimento de fármacos com potencial anticâncer (10).

Compostos derivados de *Aloe sp.* aplicados ao tratamento de câncer. *Aloe vera* (L.) Burm. possui um histórico positivo como planta medicinal em indústria farmacêutica como fonte de ingredientes ativos com diversas aplicações, sendo amplamente utilizada em alimentos, cuidados com a pele e cosméticos. Possui constituintes funcionais de alto valor que exibem funções biológicas e farmacológicas notáveis. Por isso, é considerada uma fonte natural bastante promissora para o desenvolvimento de agentes medicinais multifuncionais (11).

O comportamento e possíveis mecanismos de um dos constituintes ativos da *A. vera*, a aloesina, foram analisados quanto à sua atuação sobre o crescimento celular e em metástases de câncer ovariano. As células cancerígenas do tipo SKOV3 foram estudadas *in vitro*, sendo parte tratadas com a aloesina (2,5; 5; 10; 20 e 40 μ M) por 48 h, parte incubadas com 5 μ M de aloesina em 24, 48, e 72 h e um grupo controle. A experiência também foi realizada *in vivo* em camundongos portadores do câncer, que foram separados em um grupo controle e dois grupos experimentais. Indivíduos de um dos grupos experimentais receberam 20 mg/kg injetados de aloesina, enquanto que indivíduos do outro grupo receberam 40 mg/kg, ambos os grupos tratados diariamente durante três semanas. Como resultados, verificou-se que a aloesina inibe o crescimento das células cancerígenas em uma relação dose-tempo dependente. Em análise estatística, a viabilidade celular diminuiu até cerca de 60% em colônias tratadas com 20 μ M de aloesina, decaindo ainda 20% a mais com o aumento da dose para 40 μ M. A morte celular causada por maiores concentrações de aloesina se devia à redução significativa da clonalidade celular, interrupção do ciclo celular na fase S, e indução

do apoptose nas células SKOV3. Na experiência *in vivo*, os efeitos da aloesina foram mais evidentes de acordo com a dose aplicada. Indivíduos que receberam 40 mg/kg do composto apresentaram tumores aproximadamente um terço menores que indivíduos do grupo controle. Além do crescimento tumoral, a taxa de migração também diminuiu (20% das células migraram com 10 μ M da aloesina, contra 80% das células do grupo controle), bem como a taxa de invasão do câncer (70% de células invadiram com 2,5 μ M de aloesina no tratamento e apenas 25% das células invadiram com sucesso quando a dose foi aumentada para 10 μ M). Esses resultados destacam o uso da aloesina como alternativa promissora de medicamento terapêutico aplicado ao tratamento do câncer de ovário (12).

Em outro estudo, foram investigados os mecanismos moleculares envolvidos no apoptose induzido por aloína direcionada à HMGB1, proteína associada à apoptose, proliferação e migração de células tumorais. Neste trabalho, as linhagens celulares de câncer gástrico humano HGC-27 foram divididas em quatro grupos, sendo um controle e os outros três tratados por 24 horas com diferentes doses de aloína (100, 200 e 400 μ g/mL). Os resultados apontaram alterações morfológicas nos núcleos, características da morte celular: o nível de poli ADP-ribose polimerase (PARP) clivado foi aprimorado e os níveis pró-caspase-3, HMGB1 e RAGE foram reduzidos, a translocação e liberação nuclear de HMGB1 foram inibidas. Além disso, a ativação das vias de sinalização Akt-mTOR-P70S6K e ERK-CREB induzidas pôr a proteína caixa 1 do grupo de alta mobilidade (rhHMGB1) foram também inibidas. Foi observado que as taxas apoptóticas aumentaram de acordo com as doses aplicadas de aloína, com um bloqueio de vias de sinalização e a eliminação da HMGB1, o que ocasionou um aumento do apoptose das células HGC-27 induzida por aloína. A viabilidade celular diminuiu cerca de 60% com a aplicação de 400 μ g/mL de aloína, enquanto que a dose de 100 μ g/mL resultou numa redução de apenas 20% da viabilidade. O estudo forneceu resultados que podem contribuir para o entendimento do efeito citotóxico do composto ativo aloína, assim como uma base experimental que aponta a HMGB1 como um alvo potencial para o tratamento de câncer gástrico (13).

Apesar de os estudos anteriores revelarem um potencial anticancerígeno e citotóxico da aloesina e aloína, Peng e cols. (2019) encontraram resultados contrários em relação a esses mesmos compostos. Foram investigados os impactos de *A. vera* na via de sinalização Wnt/ β -catenina e Notch, associada ao início e desenvolvimento do câncer colorretal. Foram utilizados extratos de *A. vera* contendo os componentes ativos aloína (A&B) e aloesina, em 680 e 110 mg/g por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), respectivamente. As células STCF (super fator de transcrição 7 semelhante a 2) NIH/3T3 dos camundongos foram transfectadas de forma estável com um plasmídeo do gene repórter em TCF (fator de transcrição 7 semelhante a 2) (STCF). Após a identificação das linhas tumorais, os componentes dos extratos foram aplicados às células e as amostras preparadas foram imediatamente analisadas em citômetro de fluxo. O estudo revelou que o componente ativo aloína do extrato de *A. vera* ativou a via Wnt/ β -catenina e inibiu a via Notch na presença da proteína Wnt3a (ligante do receptor da via Wnt), enquanto aloesina ativou a via Wnt/ β -catenina e inibiu a via de sinalização Notch, independente da Wnt3a. Os resultados apontaram uma possível associação entre a carcinogenicidade do *A. vera* com os dois compostos ativos. Sendo assim, a quantidade de aloína e aloesina deve ser cuidadosamente controlada em produtos orais de *A. vera* (14).

Contraopondo-se ao estudo realizado por Peng e cols. (2019), o trabalho realizado por Tseng e cols. (2017) demonstrou que o aloe-emodina (componente também encontrado na *A. vera*) possui potencial citotóxico em linhagens celulares de câncer de mama humano. Após o cultivo e tratamento combinado das células com o aloe-emodina (20 mg/mL diluída com meio de cultura de células) e o medicamento anticâncer tamoxifeno, observou-se uma diminuição significativa da proliferação e indução da apoptose dessas células. A viabilidade celular diminuiu significativamente em 72 horas de tratamento com o aloe-emodina e o tamoxifeno, sendo associada ao encolhimento celular e subsequente ruptura. Os resultados obtidos neste estudo forneceram um indicativo de que o aloe-emodina estimula quimiossensibilidade ao tamoxifeno, o que pode atribuí-lo como um agente clínico adjunto no tratamento de câncer de mama por medicamentos (15).

Utilizando aloe-emodina aplicado a células de câncer colorretal, um outro estudo também apontou um potencial citotóxico deste composto. Foram examinadas as linhagens celulares de câncer colorretal SW620 e HT29 submetidas ao tratamento com várias concentrações de aloe-emodina (10, 20 e 40 μM), por 24, 48 e 72 h. Para constatação dos efeitos do composto aplicado, foram analisadas a proliferação e a apoptose celular. Os resultados indicaram que aloe-emodina anulou a viabilidade celular e induziu a apoptose das células do tipo SW620 e HT29 quando aplicado em maior concentração (40 μM) e por um tempo maior (72 horas). A viabilidade celular da linhagem SW620 decaiu 40% sob essa concentração e tempo, enquanto que os efeitos sobre a linhagem HT29 foram ainda mais eficazes, com a viabilidade decaindo cerca de 50%. Dessa forma, a aplicação do aloe-emodina no tratamento de câncer colorretal apresenta-se como uma alternativa promissora para o futuro, e dados os resultados do estudo, linhagens HT29 podem ser um alvo ainda mais sensível na sua aplicação (16).

Também foram avaliados os efeitos de aloe-emodina presente em folhas de *A. arborescens* Mill. sobre a linhagem celular de glioblastoma humano U87MG. Em experimento *in vitro*, as células foram tratadas com duas concentrações diferentes de aloe-emodina (20 e 40 μM) por diferentes períodos (24, 48 e 72 h). Para mensurar o crescimento celular, as células foram contadas diariamente após as aplicações do composto ativo. Os resultados mostraram que o efeito do aloe-emodina na inibição do crescimento e proliferação celular é diretamente proporcional ao aumento da dose e do tempo de tratamento, sendo maior em doses mais altas e períodos mais longos. No experimento *in vivo*, além do grupo controle, um grupo de camundongos foi tratado cinco dias por semana com 50 mg/kg de aloe-emodina durante três semanas. Um segundo grupo de indivíduos foi tratado diariamente com 100 mg/kg por gavagem do composto por 5 dias da semana durante 4 semanas. Após o tratamento, constatou-se que o crescimento de células U87MG, injetadas subcutaneamente em indivíduos com imunodeficiência combinada grave, foi inibido e isento de efeitos tóxicos visualizáveis após o tratamento com o composto ativo. A inviabilidade celular se mostrou maior em indivíduos que re-

ceberam doses mais concentradas de aloe-emodina (100 mg/kg). Esses resultados sugerem que o aloe-emodina pode representar um novo fármaco destinado ao tratamento de câncer (17).

O estudo da *A. vera* não se limita apenas às análises antitumorais, visto que seus efeitos foram testados como alternativa de prevenção a dermatites resultantes do tratamento terapêutico com radiação em pacientes com câncer. Os indivíduos foram divididos aleatoriamente em dois grupos: o grupo 1 recebeu óleo mineral e o grupo 2 recebeu creme à base de *A. vera*. Os produtos foram aplicados cinco vezes ao dia durante cinco meses, no período do tratamento com irradiação externa de um acelerador linear. Como resultados, houve um atraso expressivo na incidência de dermatite no grupo 2 na terceira semana de uso. A aplicação do creme à base de *A. vera* também reduziu a incidência de dermatites de grau 1, 2 e 3 em períodos posteriores. Esse estudo contribuiu para o entendimento de que a aplicação de creme à base de *A. vera* pode atrasar a incidência e o grau de dermatite provocada pelos tratamentos por radiação. Além disso, seu uso contínuo auxilia na recuperação e reduz o grau médio de dermatite e a incidência da doença de grau 2. Supõe-se que estes resultados podem ser devido a um desencadeamento de respostas anti-inflamatórias e antioxidantes que contribuíram para modulação de citocinas e melhora do processo de cicatrização de feridas (18).

O uso da própolis para o tratamento do câncer. Diferente de *A. vera*, própolis é uma substância resinosa eficaz no tratamento de células cancerígenas. *Dalbergia ecastophyllum* (L.) Taub. (Fabaceae) é uma planta que produz uma secreção resinosa avermelhada expelida pelo caule da planta e coletada pelas abelhas *Apis mellifera*. No momento da coleta desse produto resinoso natural, as abelhas liberam componentes químicos que, ao se misturar com a secreção da planta, formam própolis vermelha brasileira, que apresenta propriedades biológicas, como por exemplo, atividade anticancerígenas ou imunomodulatórias, as quais podem estar mediadas pelos isoflavonóides vestitol e neovestitol (19).

Própolis é entendida quimicamente como uma matriz complexa composta, que apresenta componentes químicos diversos que variam de acordo

com a diversidade da localização geográfica, das várias espécies de abelhas e das várias fontes vegetais. NÉ composta por resinas (50% - 70%), óleo e cera (30% - 50%), pólen (5% -10%) e outros compostos químicos que incluem flavonoides, fenóis, aminoácidos, minerais, açúcares e vitaminas B, C e E. Possui moléculas biologicamente ativas e é produzida pelas abelhas para proteger as colmeias contra microrganismos infecciosos (20).

Nesse sentido, a atividade farmacológica de própolis foi avaliada em linhagens celulares cancerígenas HEP2 (carcinoma epidérmico humano) utilizando extratos hidroalcoólicos, dos compostos tipicamente presentes na própolis vermelha, por exemplo: liquirigenina, formononetina e biocanina A. As células foram tratadas com diferentes concentrações de soluções hidroalcoólicas (5-175 µg) durante 24 h ou 48 h, as quais provocaram alterações morfológicas nas células como foi analisado com o ensaio de MTT. A formononetina e a biocanina apresentaram atividade pró-apoptótica em diferentes células cancerígenas, e a liquiritigenina teve atividade potencial contra o câncer. De uma forma geral, esses componentes, juntos, demonstraram atividade citotóxica, o que levaram a bloquear, atrasar e até inibir a progressão das células, pois a própolis vermelha promoveu efeitos apoptóticos (21).

A própolis vermelha de Alagoas recentemente foi selecionada para ser avaliada, com o objetivo de desvendar sua ação frente a três células cancerígenas humanas: células do câncer de mama, do câncer de cólon e glioblastoma. Todas as amostras com os diferentes tipos de células cancerígenas foram tratadas com uma concentração de 50 µg/mL do extrato de própolis e a atividade antioxidante foi determinada usando o ensaio de DPPH (1-difenil-2-picril-hidrazila) e tiocianato férrico (FTC). A própolis mostrou possuir um alto potencial citotóxico, superior a 75% contra células de câncer de ovário (OVCAR-8), glioblastoma-humano (SF-295) e câncer de cólon humano (HCT116). Foram encontrados na própolis vermelha de Alagoas os seguintes compostos químicos: flavanonas, xantonas, flavonóis, chalconas e auronas, catequinas e leucoantocianidinas (22).

A análise do extrato aquoso de própolis da China resultou na identificação de onze componentes:

ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido isoferúlico, ácido 3,4-dimetoxicinâmico, pinobanksina, ácido benzilester cafeico, éster do ácido fenetílico e cafeico, apigenina, pinocembrina, crisina e galangina; todos apresentaram citotoxicidade significativa sobre as linhagens celulares tumorais A549 (câncer de pulmão), MCF-7 (câncer de mama) e HeLa (carcinoma), inibindo de forma considerável a proliferação, a indução da apoptose, a ativação da Caspase-3 e formação de ERRO, sendo o efeito mais importante no câncer de mama, onde foram observadas alterações morfológicas no núcleo das células tratadas com o extrato aquoso de própolis Chinesa (23).

Também foram realizados estudos com própolis do norte da Turquia. Foi analisado um extrato etanólico, a partir do qual foi possível obter alguns dos seguintes componentes químicos: 3-O-metilquercetina, crisina, ácido cafeico, éster fenetílico de ácido cafeico (CAPE), galangina e pinocembrina. Com esses componentes foram analisados efeitos antiproliferativos, apoptose e ciclos celulares em cultura de linhagens celulares MCF7, HGC27 (câncer gástrico), A549 e linha de células endoteliais normais (HUVEC), estudando o material genético do DNA, as características morfológicas, a expressão das proteínas p21, p53, ciclina D1 e proteína imune *checkpoint* PD-L1 (atualmente usada em novas terapias contra o câncer). Foi observado, usando o ensaio de MTT, que o tratamento com o extrato etanólico em concentrações da faixa de 58.6-90.7 µg/mL, em culturas de células de câncer gástrico, de mama e pulmão *in vitro* proporcionou um aumento significativo nas taxas de apoptose tardia e precoce, causando a parada do ciclo celular pela ativação da p21 que seria estimulada pela própolis, com um acúmulo considerável de células na fase G0 / G1, diminuindo nas fases S e G2 (24).

Própolis verde brasileira possui o artepilina C (ácido 3,5-diprenil-4-hidroxicinâmico), um dos principais ácidos fenólicos bioativos, que penetra na célula e anula os complexos mortalin-p53, provocando a ativação da p53 e a inibição do crescimento da célula cancerosa. Para saber os efeitos dessa espécie de própolis foi usado extrato supercrítico de própolis verde (GPSE) sobre as linhagens celulares humanas HT1080 (fibrosarcoma), A549 (carcinoma de pulmão) e U2OS (osteosarcoma). A própolis brasileira teve os mesmos efeitos

que a própolis de Nova Zelândia, cujo principal composto é o CAPE, no entanto, com um efeito citotóxico menor (25).

As pesquisas químicas realizadas com o extrato etanólico de própolis da abelha vietnamita *Trigona minor* (abelha sem ferrão) mostraram efeitos citotóxicos importantes contra células de câncer pancreático (PANC-1) com valores de preferência de citotoxicidade (PC) e morte celular de 50% (PC₅₀) de 14,0 µg/mL, mostrando a presença de 15 triterpenóides e 5 novos compostos, sendo que dentre essas substâncias isoladas, ácido 23-hidroxiisomangiferólico B (5) e ácido 27-hydroxiisomangi-ferólico. As células foram tratadas com ácido 23-hidroxi-isomangiferólico B (5) em concentrações não citotóxicas de 12,5, 25 e 50 µM. Foi obtido um resultado que representou 50% da morte celular, comprovando que as substâncias da própolis vietnamita apresentam uma afinidade e citotoxicidade contra células PANC-1, sendo que o ácido hidroxi-isomangiferólico apresentou uma afinidade citotóxica ainda maior, que poderia servir como base para o desenvolvimento de drogas contra o câncer de pâncreas (26).

A atividade pró-apoptótica e antiproliferativa da própolis libanesa foram avaliadas por meio de células-T leucêmicas Jurkat, U251 (glioblastoma) e MDA-MB-231 (adenocarcinoma de mama). Observou-se a toxicidade do extrato etanólico bruto em células cancerígenas após 24 h de incubação e a diminuição da viabilidade celular foi bastante significativa após 72 h, reduzindo em média 50%, devido ao aumento dos níveis de expressão da proteína p53 e clivagem de PARP (*Poly-ADP ribose polymerase*); foi observado também, um aumento no número de células com apoptose precoce e tardia em vez de provocar a parada do ciclo celular, pois houve uma porcentagem elevada das células na fase G0 do ciclo celular. Além disso, foram identificados cinco compostos: ácido ferúlico, crisina, pinocebrina e galangina (27).

Estudos com extratos de produtos naturais em células cancerígenas. Tratamentos atuais do câncer colorretal são baseados principalmente em cirurgias com ou sem quimioterapia e/ou radioterapia, antes ou após a cirurgia. Porém, nem sempre é eficaz. A terapia combinada é uma abordagem pro-

missora para minimizar os efeitos deletérios da terapia convencional usando quimioterápicos convencionais associados a compostos naturais com efeitos farmacológicos significativos, derivados de fontes vegetais, marinhas ou de microrganismos (28).

Nesse sentido, os efeitos do suco e os extratos de *Saposhnikovia divaricata* (Turcz.) Schischk. e seus compostos químicos potencialmente anticancerígenos – que podem afetar o crescimento e o desenvolvimento de células tumorais do cólon – foram pesquisados na viabilidade das células de adenocarcinoma colorretal humano (CaCo-2). O efeito de diferentes concentrações de suco e extratos na viabilidade das células CaCo-2 foi avaliado por MTT, com base na atividade oxidativa das mitocôndrias de células vivas. Os resultados do ensaio de 24 h demonstraram que três concentrações de suco (10, 1 e 0,1 mg/mL) e extrato hidroetanólico a 50% (1, 0,1 e 0,01 mg/mL) reduziram estatisticamente a viabilidade celular. O dano à membrana celular liberou uma enzima citosólica, levando aos resultados que apontaram uma diminuição da viabilidade das células CaCo-2, após a aplicação de suco e 50% de extrato hidroetanólico da raiz de *S. divaricata*. Neste trabalho foi analisada, principalmente, a composição química de suco e extratos hidroetanólicos a 50% e 75% da raiz de *S. divaricata*, por CLAE acoplada a espectrometria de massas. A viabilidade das células CaCo-2 após a aplicação de suco e extrato hidroetanólico a 50% foi reduzida em certa medida pela indução de apoptose. Os autores sugeriram mais pesquisas que procurem entender os mecanismos de ação desses extratos (29).

Em linhagens celulares gástricas humanas (AGS e BGC-823), foram avaliados o efeito e o desempenho anti-migração de umbeliprenina. Esse composto é encontrado em plantas do gênero *Ferula*, a partir do qual se produz medicamentos usados no tratamento de distúrbios gástricos. As células foram tratadas com diferentes concentrações de umbeliprenina e o efeito anti-migração foi posteriormente observado e avaliado. Como resultados, foi observado que umbeliprenina teve efeitos positivos em relação à migração e invasão das células AGS e BGC-823. Isso ocorreu devido a esse composto ter como alvo a via de sinalização Wnt. A viabilidade celular foi reduzida em cerca de 90% e 80% nas linhagens AGS e BGC-823, respectivamente,

após a aplicação de 50 μ M do umbeliprenina durante 72 h. Além disso, não foram observadas anormalidades relacionadas ao peso corporal, dieta diária, função hepática e características histológicas de outras estruturas durante o tratamento *in vivo* BGC-823. Os autores concluíram que a umbeliprenina pode ser um agente promissor no tratamento do câncer gástrico (30).

Apigenina, presente em muitos vegetais e frutas, como aipo, rábano, chá de camomila e salsa – é capaz de inibir a transcrição de IL-6, cujos níveis de mRNA estão elevados significativamente em tecidos tumorais e correlacionados negativamente com a média de sobrevivência, o que sugere que IL-6 pode ser um alvo terapêutico para o tratamento de câncer de esôfago. Apigenina inibiu a transcrição e expressão gênica de IL-6 em linhagens celulares de câncer de esôfago humano (Eca-109 e Kyse-30s), além induzir apoptose e redução na taxa de proliferação, sendo seus efeitos dose-tempo dependentes. Em ensaio *in vivo*, apigenina (1, 3, 5 e 10 mg/kg) produziu reduções significativas de 35,12%, 41,28%, 50,23% e 87,21%, respectivamente, no peso do tumor após 24 dias de tratamento (31).

Eugenol, possível aliado na prevenção do câncer. As plantas medicinais são utilizadas com a finalidade de promover a qualidade de vida, desde os tempos primordiais. Além de possuírem propriedades anticancerígenas importantes, compostos naturais apresentam outros benefícios farmacológicos, como por exemplo, controle do colesterol, proporcionado pelo eugenol, óleo essencial extraído da *Eugenia caryophyllus* Thunb. Foram identificadas algumas atividades biológicas do eugenol tais como, antioxidante, anti-inflamatório, antienvhecimento e atividades anticancerígenas (32).

Homens com baixo nível de colesterol apresentam menores chances de desenvolvimento cancerígeno, uma vez que o mRNA não apresenta uma regulação positiva do receptor de captação do colesterol, *SCARB1*. Dessa forma, com o aumento do colesterol não haveria a facilidade em captá-lo por meio da proteína *SCARB1*, o que favorece o acúmulo de gordura que proporciona alterações celulares e aumentam a probabilidade do surgimento do câncer, incluindo: alterações nas enzimas do metabolismo do colesterol, particularmente a

3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, regulação prejudicada dos receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDL) (33).

Foram estudados possíveis mecanismos de redução da taxa de LDL em ratos hipercolesterolêmicos usando eugenol, que agiram principalmente no receptor TRPV1, presente em neurônios sensoriais e em células não neuronais, como miócitos e hepatócitos. Os indivíduos foram separados em um grupo controle, um grupo tratado com atorvastatina (20 mg/kg) e outros dois, que receberam doses de 10 e 100 mg/kg de eugenol. Os resultados apontaram que roedores tratados com eugenol em sua maior dose apresentaram menores quantidades de lipídeos e infiltração de células inflamatórias. Além disso, os níveis de LDL foram reduzidos em 36,9% e 23,5% com a aplicação das doses de 10 e 100 mg/kg do eugenol, respectivamente. Diante desses resultados, o eugenol revelou um potencial importante na redução do LDL, protegendo o fígado a esteatose grave, reduzindo a inflamação e melhorando o status antioxidante (34).

CONCLUSÃO

Considerando que o câncer é uma das principais causas de morte no mundo e com impacto econômico crescente, o uso de compostos naturais no seu tratamento tem sido cada vez mais estudado como alternativa para auxiliar ou substituir métodos convencionais. Muitos estudos apontam resultados positivos em relação a esse tipo de tratamento, entretanto, é necessário investigar os efeitos combinados dos compostos ativos presentes nos produtos naturais e seus efeitos farmacológicos sobre diferentes sistemas celulares *in vivo* e *in vitro*, sendo o Brasil uma potência mundial de agronegócios, é de fundamental interesse desenvolver estudos focados na prospecção de substâncias com potencial farmacológico anticâncer presentes na riqueza natural do país, o qual poderia transformar o Brasil em um referente mundial no desenvolvimento de novos fármacos de origem natural. Porém, para que esse objetivo se concretize, a preservação dos recursos naturais, junto com fortes investimentos em pesquisa básica e aplicada é de vital importância.

REFERÊNCIAS

1. WHO. Cancer. Key Facts. 2018. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Weissheimer A; Raquel C; Rech A. O papel da terapia nutricional nos tumores de cabeça e pescoço. *Revista de Nutrição e Vigilância em Saúde*. 2017;4:80-86.
3. Kilpivaara O; Aaltonen LA. Diagnostic cancer genome sequencing and the contribution of germline variants. *Science*. 2013;340(6127):1559-1562. DOI: 10.1126/science.1233899
4. Buyel JF. Plants as sources of natural and recombinant anti-cancer agents. *Biotechnol Adv*. 2018;36(2):506-520. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.02.002
5. Sharifi-Rad J; Ozleyen A; Tumer TB; Adetunji CO; El Omari N; Balahbib A; Taheri Y; Bouyahya A; Martorell M; Martins N; Cho WC. Natural products and synthetic analogs as a source of antitumor drugs. *Biomolecules*. 2019;9(11):679. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biom9110679>
6. Su XD; Jang HJ; Wang CY; Lee SW; Rho MC; Kim YH; Yang SY. Anti-inflammatory Potential of Saponins from *Aster tataricus* via NF- κ B/MAPK Activation. *J Nat Prod*. 2019;82(5):1139-1148. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.8b00856
7. Wang R; Xiao S; Niu Z. Anti-Cancer Activity of *Aster tataricus* on Sc-9 Human Oral Squamous Carcinoma. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2017;14(2):142-147. DOI: 10.21010/ajtcam.v14i2.15
8. Kuete V; Fokou FW; Karaosmanoğlu O; Beng VP; Sivas H. Cytotoxicity of the methanol extracts of *Elephantopus mollis*, *Kalanchoe crenata* and 4 other Cameroonian medicinal plants towards human carcinoma cells. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):1-9. DOI: 10.1186/s12906-017-1793-1
9. Jászai J; Schmidt MHH. Trends and Challenges in Tumor Anti-Angiogenic Therapies. *Cells*. 2019;8(9):1102. DOI: 10.3390/cells8091102
10. Raj M. H; Ghosh D; Banerjee R; Salimath BP. Suppression of VEGF-induced angiogenesis and tumor growth by *Eugenia jambolana*, *Musa paradisiaca*, and *Coccinia indica* extracts. *Pharm Biol*. 2017;55(1):1489-1499. DOI: 10.1080/13880209.2017.1307422
11. Kumar R; Singh AK; Gupta A; Bishayee A; Pandey AK. Therapeutic potential of *Aloe vera* – A miracle gift of nature. *Phytomedicine*. 2019;60:152996. DOI: 10.1016/j.phymed.2019.152996
12. Zhang LQ; Lv RW; Qu XD; Chen XJ; Lu HS; Wang Y. Aloesin Suppresses Cell Growth and Metastasis in Ovarian Cancer SKOV3 Cells through the Inhibition of the MAPK Signaling Pathway. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2017;2017:1-10. DOI: 10.1155/2017/8158254
13. Tao H; Tang T; Wang S; Wang Z; Ma Y; Cai T; Xiuliang C; Qi S; Zhang Y; Qi Z. The molecular mechanisms of aloin induce gastric cancer cells apoptosis by targeting high mobility group box 1. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:1221-1231. DOI: 10.2147/DDDT.S201818
14. Peng C; Zhang WJ; Dai C; Li W; Shen X; Yuan YM; Yan L; Zhang W; Yao MC. Study of the aqueous extract of *Aloe vera* and its two active components on the Wnt/ β -catenin and Notch signaling pathways in colorectal cancer cells. *J Ethnopharmacol*. 2019;243:1-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112092>
15. Tseng HS; Wang YF; Tzeng YM; Chen DR; Liao YF; Chiu HY; Hsieh WT. Aloe-Emodin Enhances Tamoxifen Cytotoxicity by Suppressing Ras/ERK and PI3K/mTOR in Breast Cancer Cells. *Am J Chin Med*. 2017;45(2):337-350. DOI: 10.1142/S0192415X17500215
16. Cheng C; Dong W. Aloe-emodin induces endoplasmic reticulum stress-dependent apoptosis in colorectal cancer cells. *Med Sci Monit*. 2018;24:6331-6339. DOI: 10.12659/MSM.908400
17. Arcella A; Oliva MA; Staffieri S; Sanchez M; Madonna M; Rizzo B; Esposito V; Giangaspero F; Frati L. Effects of aloe emodin on U87MG glioblastoma cell growth: In vitro and in vivo study. *Environ Toxicol*. 2018;33(11):1160-1167. DOI: 10.1002/tox.22622
18. Rao S; Hegde SK; Baliga-Rao MP; Palatty PL; George T; Baliga MS. An Aloe Vera-Based Cosmeceutical Cream Delays and Mitigates Ionizing Radiation-Induced Dermatitis in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Curative Radiotherapy: A Clinical Study. *Medicines*. 2017;4(3):44. DOI: 10.3390/medicines4030044
19. Nani BD; Franchin M; Lazarini JG; Freires IA; da Cunha MG; Bueno-Silva B; de Alencar SM; Murata RM; Rosalen PL. Isoflavonoids from Brazilian red propolis down-regulate the expression of cancer-related target proteins: A pharmacogenomic analysis. *Phytother Res*. 2018;32(4):750-754. DOI: 10.1002/ptr.6016
20. Ahangari Z; Naseri M; Vatandoost F. Propolis: Chemical composition and its applications in endodontics. *Iran Endod J*. 2018;13(3):285-292. DOI: 10.22037/iej.v13i3.20994
21. Frozza CO da S; Santos DA; Rufatto LC; Minetto L; Scariot FJ; Echeverrigaray S; Pich CT; Moura S; Padilha FF; Borsuk S; Savegnago L; Collares T; Seixas FK; Dellagostin O; Roesch-Ely M; Henriques JAP. Antitumor activity of Brazilian red propolis fractions against Hep-2 cancer cell line. *Biomed Pharmacother*. 2017;91:951-963. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.05.027
22. Silva FRG; Matias TMS; Souza LIO; Matos-Rocha TJ; Fonseca SA; Mousinho KC; Santos AF. Phytochemical screening and in vitro antibacterial, antifungal, antioxidant and antitumor activities of the red propolis Alagoas. *Braz J Biol*. 2019;79(3):452-459. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1519-6984.182959>

23. Xuan H; Wang Y; Li A; Fu C; Wang Y; Peng W. Bioactive Components of Chinese Propolis Water Extract on Antitumor Activity and Quality Control. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2016;2016. DOI: 10.1155/2016/9641965
24. Aru B; Güzelmeric E; Akgül A; Demirel GY; Kırmızıbekmez H. Antiproliferative Activity of Chemically Characterized Propolis from Turkey and Its Mechanisms of Action. *Chem Biodivers.* 2019;16(7). DOI: 10.1002/cbdv.201900189
25. Bhargava P; Grover A; Nigam N; Kaul A; Doi M; Ishida Y; Kakuta H; Kaul SC; Terao K; Wadhwa R. Anticancer activity of the supercritical extract of Brazilian green propolis and its active component, artepillin C: Bioinformatics and experimental analyses of its mechanisms of action. *Int J Oncol.* 2018;52(3):925-32. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4249>
26. Nguyen HX; Nguyen MTT; Nguyen NT; Awale S. Chemical Constituents of Propolis from Vietnamese *Trigona minor* and Their Antiausterity Activity against the PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Line. *J Nat Prod.* 2017;80(8):2345-52. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.7b00375
27. Nouredine H; Hage-Sleiman R; Wehbi B; Fayyad-Kazan H; Hayar S; Traboulsi M; Alyamani OA; Faour WH; ElMakhour Y. Chemical characterization and cytotoxic activity evaluation of Lebanese propolis. *Biomed Pharmacother.* 2017;95:298-307. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.08.067
28. Redondo-Blanco S; Fernández J; Gutiérrez-del-Río I; Villar CJ; Lombó F. New insights toward colorectal cancer chemotherapy using natural bioactive compounds. *Front Pharmacol.* 2017;8(109):1-22. DOI: 10.3389/fphar.2017.00109
29. Matusiewicz M; Baczek KB; Kosieradzka I; Niemiec T; Grodzik M; Szczepaniak J; Orłinska S; Weglarz Z. Effect of Juice and Extracts from *Saposhnikovia divaricata* Root on the Colon Cancer Cells Caco-2. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18): 4526. DOI: 10.3390/ijms20184526
30. Zhang L; Sun X; Si J; Li G; Cao L. Umbelliprenin isolated from *Ferula sinkiangensis* inhibits tumor growth and migration through the disturbance of Wnt signaling pathway in gastric cancer. *PLoS One.* 2019;14(7):1-15. DOI: 10.1371/journal.pone.0207169
31. Qiu JG; Wang L; Liu WJ; Wang JF; Zhao EJ; Zhou FM; Ji XB; Wang LH; Xia ZK; Wang W; Lin MC; Liu LZ; Huang YX; Jiang BH. Apigenin inhibits IL-6 transcription and suppresses esophageal carcinogenesis. *Front Pharmacol.* 2019;10:1-12. DOI: 10.3389/fphar.2019.01002
32. Al-Trad B; Alkhateeb H; Alsmadi W; Al-Zoubi M. Eugenol ameliorates insulin resistance, oxidative stress and inflammation in high fat-diet/streptozotocin-induced diabetic rat. *Life Sci.* 2019;216:183-188. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.11.034
33. Stopsack KH; Gerke TA; Andrén O; Andersson SO; Giovannucci EL; Mucci LA; Rider JR. Cholesterol uptake and regulation in high-grade and lethal prostate cancers. *Carcinogenesis.* 2017;38(8):806-811. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgx058>
34. Harb AA; Bustanji YK; Almasri IM; Abdalla SS. Eugenol Reduces LDL Cholesterol and Hepatic Steatosis in Hypercholesterolemic Rats by Modulating TRPV1 Receptor. *Sci Rep.* 2019;9(1):1-10. DOI: 10.1038/s41598-019-50352-4