

PRODUTOS BIOATIVOS NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DO CÂNCER, EM ESPECIAL O MELANOMA¹

BIOACTIVE PRODUCTS IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF CANCER, IN PARTICULAR MELANOMA

**Altevir Rossato Viana², Jarbas Marzari²,
Julien Wergutz³ e Luciana Maria Fontanari Krause⁴**

RESUMO

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (2014), essa patologia corresponde à segunda maior causa de mortes no mundo, depois das doenças cardiovasculares. Esse aumento está relacionado com o crescimento e envelhecimento da população, além de hábitos e condições de vida como o tabagismo, a obesidade e a alimentação. As células envolvidas no desenvolvimento do câncer se transformam e segregam o seu próprio material genético, driblando os mecanismos de supressão proliferativa, crescem e resistem em ambientes os mais variados. O melanoma é um tipo de câncer com esse potencial, e pode ser resistente a agentes anticancerígenos tradicionais. O aumento de casos justifica a necessidade de busca de terapias alternativas. Desse modo, as plantas medicinais podem ser uma fonte de compostos bioativos com importante potencial terapêutico, principalmente no Brasil, considerando a grande variedade da flora local, representando uma importante área com grande potencial de estudos. Nesse sentido, o desenvolvimento de novos fármacos requer ações e projetos multidisciplinares, os quais visam encontrar novas moléculas naturais, bem como aperfeiçoar outras, por procedimentos de síntese química e bioquímica, somadas a análises biológicas de alta qualidade. Essa pesquisa teve como objetivo revisar a utilização de produtos naturais e bioativos com ação anticâncer, sobretudo para o melanoma, sendo dada ênfase para o composto bioativo Vitaferina A. A busca dos artigos se deu no período entre janeiro e maio de 2017, com a leitura de 195 artigos para elegibilidade, dos quais 56 atenderam aos critérios de inclusão propostos no trabalho. Partindo dos resultados obtidos nesse levantamento bibliográfico, pressupõe-se que os produtos naturais podem ser utilizados como agentes terapêuticos na prevenção de alguns tipos de câncer ou mesmo como adjuvantes no seu tratamento.

Palavras-chave: citotoxicidade, neoplasia, vitaferina A.

ABSTRACT

According to data from the National Cancer Institute (2014), this pathology is the second largest cause of death in the world, behind cardiovascular diseases. This substantial increase is related to the growth and aging of the population, as well as habits and living conditions such as smoking, obesity and feeding. The cells involved in the development of cancer transform and secrete their own genetic material, bypassing the mechanisms of proliferative suppression, they grow and survive in most varied environments. Melanoma is a type of cancer with this potential, and may be resistant to traditional anticancer agents. The increase in cases of melanoma justifies the need to search for alternative therapies. Thus, medicinal plants can be a source of bioactive

¹ Trabalho de Revisão Bibliográfica.

² Alunos do Mestrado em Ciências da Saúde e da Vida - Centro Universitário Franciscano. E-mails: rossato.viana@hotmail.com; jarbas911@yahoo.com.br

³ Acadêmico do curso de Biomedicina - Centro Universitário Franciscano. E-mail: wergutz.j@hotmail.com

⁴ Orientadora. Docente do Mestrado em Ciências da Saúde e da Vida - Centro Universitário Franciscano. E-mail: lfontanari@yahoo.com.br

compounds with important therapeutic potential, especially in Brazil, considering the great variety of local flora, representing an important area with great potential for studies. In this sense, the development of new drugs requires multidisciplinary actions and projects, which aim to find new natural molecules, as well as to improve others, by chemical and biochemical synthesis procedures, added to biological analyzes of high quality. This research aimed to review the use of natural and bioactive products with anticancer action, especially for melanoma, with emphasis been given to the bioactive compound Withaferin A. The research for articles was in the period between January and May 2017, with the reading of 195 papers for eligibility, from which 56 met the inclusion standard proposed in the article. Starting from the results obtained in this bibliographic review, it is assumed that natural products of vegetable origin can often be used as therapeutic agents in the prevention or even as adjuvants in the treatment of some types of cancer.

Keywords: cytotoxicity, neoplasia, withaferin A.

INTRODUÇÃO

O câncer é um processo no qual uma célula é transformada pela mutação genética de seu DNA. Essa célula anormal gera um clone e se prolifera de maneira descontrolada, adquirindo assim características invasivas, alojando-se nos tecidos circunvizinhos. Elas se infiltram nesses tecidos e ganham acesso aos vasos linfáticos e sanguíneos, através dos quais serão transportadas para outras partes do corpo. Esse fenômeno é conhecido como metástase (SMELTZER et al., 2008). Esta patologia concede algumas características especiais às células, tais como a capacidade de proliferação ilimitada, perda de fatores que suprimem o crescimento, morte celular programada (apoptose), capacidade de migrar para outros tecidos (metástases) e a geração de novos vasos sanguíneos (angiogênese) (MARTINEZ; CABRAL; RUIZ, 2016). Novos tumores são advindos de metástases, as quais são caracterizadas pelo processo de proliferação da neoplasia para outros locais mais afastados em relação ao de origem (FOYE; LEMKE; WILLIAMS, 2008). As células passam por três estágios antes de originar um tumor: estágio de iniciação, de promoção e de progressão. Os tipos mais comuns de câncer acometem a pele, boca, garganta, brônquios, esôfago, estômago, intestino, bexiga, útero e ovários, bem como revestimentos dos ductos mamários, próstata e pâncreas, recebendo a denominação de carcinomas (ALMEIDA, 2005). Diante da complexidade dessa neoplasia, o grande desafio para combatê-la reside no fato de fazer a diferenciação entre células sadias e malignas, visto que ambas possuem relativas semelhanças (BRANDÃO, 2012). Geralmente, os fármacos antitumorais têm como alvo as células que estão se multiplicando frequentemente, não sendo específicos à neoplasia. Essa característica também é comum às células normais, tais como as de cabelo, intestino, sangue, implicando efeitos colaterais indesejáveis, ou seja, a neutropenia e a leucopenia (YIP et al., 2016). Dessa forma, o elevado risco de infecção, observado em pacientes com câncer, é devido à neutropenia (MANO, 2008). Por isso surge a necessidade de um composto/fármaco que utilize como alvo apenas vias específicas da célula cancerosa, minimizando os efeitos adversos dos tratamentos convencionais, tais como quimioterapia e radioterapia (YIP et al., 2016).

Tendo em vista que o Brasil possui uma flora ampla, a descoberta de novas moléculas mais potentes e menos tóxicas pode ser uma grande perspectiva. Alguns produtos naturais apresentam uma eficácia satisfatória, no entanto se torna necessário melhorar a questão da sua segurança, uma vez que apresentam uma alta toxicidade; mas as perspectivas são amplas, visto que as plantas pesquisadas representam apenas 2% da flora brasileira (LEITE, 2014).

Nas últimas décadas, produtos de origem natural e seus derivados vêm desempenhando um papel fundamental no tratamento do câncer, gerando resultados satisfatórios; aproximadamente sessenta por cento dos fármacos anticâncer são derivados dessa fonte (ORANGI et al., 2016).

Os compostos bioativos são utilizados pelas sociedades desde os tempos mais remotos. A procura por alívio e até mesmo a cura de doenças pelo uso de ervas e folhas talvez tenha sido uma das formas iniciais de utilização dos produtos dessa natureza (VIEGAS- JÚNIOR, 2006). O objetivo desta revisão foi descrever a história dos produtos naturais e compostos bioativos, especialmente a Vitaferina A, relatando seu efeito anticâncer, em especial contra o melanoma cutâneo.

Essa revisão auxiliará o grupo de pesquisa no direcionamento de modelos *in vitro* e *in vivo* sobre a utilização do bioativo Vitaferina A e o extrato de uma espécie vegetal, a *Vassobia breviflora*, encontrada na região sul do país, e que contém esse princípio ativo.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo baseia-se em uma revisão bibliográfica sobre produtos naturais e compostos bioativos utilizados ao longo dos anos, nas terapias anticâncer, sobretudo contra o melanoma.

As buscas pelos artigos científicos foram realizadas em periódicos indexados em cinco bases de dados: Web of Science, Lilacs/ Bireme, Embase, PubMed/ Medline e Periódicos CAPES; além da leitura de um livro - “*The genera of Solanaceae*”- específico sobre o tema proposto, no período de tempo compreendido entre janeiro e maio de 2017.

Os artigos selecionados foram publicados no período de 2000 a maio de 2017. As publicações, em geral, estavam na língua inglesa, apenas algumas em português. Os artigos foram selecionados de acordo com os descritores: produtos naturais, câncer, Vitaferina A, câncer de pele (melanoma) e os mesmos termos na língua inglesa.

Em um segundo momento, os mesmos foram verificados por meio da leitura e análise dos resumos, metodologias empregadas, bem como dos resultados, discussões e conclusões apresentadas.

Os trabalhos escolhidos visavam mensurar a toxicidade e a indução de apoptose dos bioativos, em especial a Vitaferina A, em diversas linhagens tumorais e modelos animais, por meio de ensaios de citotoxicidade, genotoxicidade, expressão de genes e atividade antitumoral.

A busca dos artigos foi feita por um avaliador e posteriormente revisada por outro, com o intuito de diminuir os vieses envolvidos na seleção dos mesmos. Foram considerados fatores de inclusão:

o impacto da revista, autores e instituições nas quais os trabalhos foram realizados. Foram excluídos trabalhos repetidos, fora do tema, editoriais, cartas e recomendações. Tais informações foram organizadas e tabuladas em um quadro, por meio do Microsoft Office Excel 2010.

De um total de 195 artigos foram utilizados 56, os quais atenderam aos critérios de inclusão acima mencionados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

COMPOSTOS BIOATIVOS E VITAFERINA A

Devido ao grande potencial terapêutico dos constituintes fitoquímicos das espécies vegetais, estas têm sido fonte para a produção de novos compostos terapêuticos a fim de serem utilizados contra uma variedade de doenças. Em 1.500 a.C. o álbum intitulado “Eber Papyrus” documentava no Egito o uso de 700 medicamentos, na sua maioria de origem vegetal. Já em 2.600 a.C. havia cerca de 1.000 substâncias provenientes de plantas da Mesopotâmia. A Organização Mundial da Saúde estima que medicamentos provenientes de plantas já tenham sido utilizados por cerca de 80% da população mundial (SAFE; KASIAPPAN, 2016). As plantas, por apresentarem uma fonte de fácil acesso, associada às informações que são passadas através das gerações, acabam sendo utilizadas para tratar algumas patologias menores como dores de cabeça e de estômago. Essa forte herança faz, inclusive, com que a população faça uso indiscriminado de plantas medicinais, sem a devida orientação dos riscos que tal ação possa trazer (MOTEEETEE; KOSE, 2016).

Paracelso, no século XVI, foi o primeiro a propor a extração de princípios bioativos de fontes vegetais. Porém, foi no século XVIII que começaram a ser identificadas tais substâncias, consequentemente havendo a transição entre as plantas medicinais e os produtos farmacêuticos modernos. Alguns exemplos das primeiras substâncias de origem vegetal isoladas foram a morfina (analgésico), a atropina (anticolinérgico), a artemisinina (antimalárico) e a vincristina (antitumoral) (MACIEL, 2007). As principais classes de constituintes químicos de plantas que trazem conhecido potencial farmacológico ou tóxico são: ácidos graxos, terpenoides, esteroides, fenóis, alcaloides, cumarinas e flavonoides (MACIEL, 2002).

No rol dos fármacos de origem natural, sintéticos ou semissintéticos, encontram-se os vitanolídeos, representados por cerca de 900 tipos; destes, 550 são chamados de clássicos, que não sofreram modificações, e que apresentam quatro anéis aderidos a uma cadeia lateral de nove carbonos (ZHANG; TIMMERMANN, 2016). Os mesmos pertencem à grande família Solanaceae, que conta com 102 gêneros e cerca de 2500 espécies distribuídas em todo o mundo (HUNZIKER, 2004). Os vitanolídeos apresentam um grande número de propriedades que estão sendo relatadas, dentre elas: antitumoral, anti-inflamatória, antibacteriana, antiulcerosa, antidepressiva, antioxidante,

citotóxica, antitrypanossoma, imunossupressora, leishmanicida, além dos seus efeitos na melhora de memória e estimulação respiratória (ZHUO; WANG, 2015).

O primeiro vitanolídeo isolado e descrito na literatura, em 1962, foi da espécie *Withania somnifera*, a Vitaferina A. Posteriormente, em 1969, foi isolada do *Acnistus arborescens* outro vitanolídeo, a Vitanona. Essas duas espécies são da família *Solanaceae*, tendo como componente majoritário essa classe de produtos naturais (PIGATTO; MENTZ; SOARES, 2014).

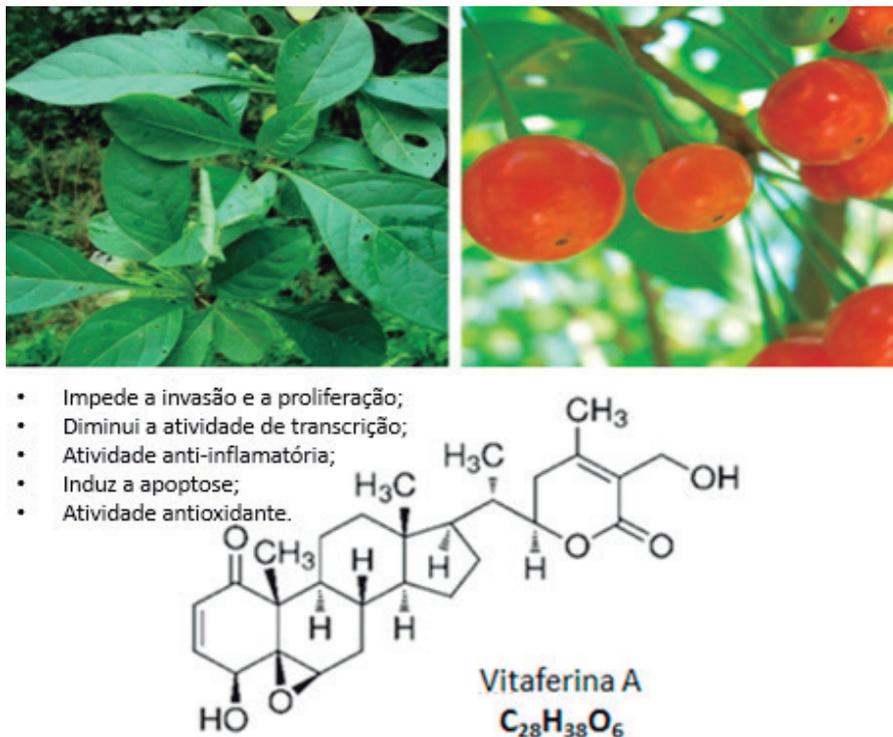
A Vitaferina A é um composto altamente oxigenado, de cor branca cristalina. Possui na sua estrutura química 28 moléculas de carbono, 36 de hidrogênio e seis oxigênios ($C_{28}H_{36}O_6$), ponto de fusão 241-245°C e peso molecular de 470,6 $g \cdot mol^{-1}$. Sua atividade frente ao câncer está diretamente relacionada à sua estrutura, com a presença de uma lactona insaturada em sua cadeia lateral, na qual há um álcool alélico posicionado. Também há anéis oxigenados na outra extremidade que conferem a sua ação carcinostática, além de proteínas que formam ductos responsáveis pela citotoxicidade (DHAMI; CHANG; GAMBHIR, 2016).

Verificou-se ainda que a Vitaferina A faz com que determinadas células tumorais parem o ciclo celular na fase G2, induzindo a apoptose através da geração de espécies reativas de oxigênio. Também se liga a filamentos do citoesqueleto, desestruturando-os (NISHIKAWA, 2016). Outra forma de ação é a ligação da Vitaferina A com o proteossoma em células tumorais tanto *in vivo* como *in vitro* (YANG; SHI; DOU, 2007). A mesma foi utilizada no tratamento de melanoma metastático e os estudos preliminares mostraram que ela age sobre o promotor do tumor fazendo com que haja um bloqueio na transformação das células (LI et al., 2015). A Vitaferina A foi estudada quanto a sua atividade antitumoral e citotóxica (SAMADI et al., 2010). Para o mesmo autor, em estudo posterior, a Vitaferina A reduziu a viabilidade em duas linhagens de melanoma, MEL290 e 92.1, tendo como características pinocitose, cariólise, cariorexe em concentrações acima de 3 μM . A grande maioria das células estava em apoptose, dose dependente, e uma pequena parcela de 5% encontrava-se em necrose (SAMADI, 2012).

Zhang et al. (2011) identificaram a presença de uma estrutura contendo um grupo hidroxil C-19, com uma importante atividade citotóxica nos vitanolídeos, mas menos potente que a Vitaferina A em células de carcinoma e melanoma. Derivados semissintéticos de Vitaferina A, como o 4,27-diacetato e o 4,19,27-triacetato potencializaram o efeito tóxico quando testados na linhagem B16F10 de melanoma murino (ZHANG; TIMMERMANN, 2016).

Na figura 1, encontra-se a *Vassobia breviflora*, um dos exemplos de plantas que contém o composto majoritário Vitaferina A e a sua estrutura química, bem como alguns dos seus mecanismos de ação testados (SAMADI et al., 2010).

Figura 1 - *Vassobia breviflora* e estrutura molecular do princípio ativo Vitaferina A com as suas ações antineoplásicas descritas na literatura.



OS PRINCIPAIS TIPOS DE TRATAMENTOS UTILIZADOS NO CÂNCER E SEU MECANISMO DE AÇÃO - EM LINHAS GERAIS

Os tratamentos clássicos/tradicionais para os diversos tipos de câncer são a radioterapia, a quimioterapia e a ressecção cirúrgica, sendo que, atualmente, também podem ser empregados a imunoterapia, os anticorpos monoclonais, os anticorpos biespecíficos, além das vacinas. Os mesmos, no entanto, podem acarretar efeitos colaterais indesejáveis, tais como neutropenia e leucopenia. Bom parceiro para a imunoterapia é a radioterapia, pois além de ser capaz de matar as células cancerosas, também pode modificar o sistema imunológico envolvido no câncer, potencializando a ação dos linfócitos no ambiente tumoral (DEMARIA; FORMENTI, 2012).

Apesar da melhoria nos índices de sobrevivência, devida ao progresso na detecção precoce e à qualidade dos tratamentos, incluindo, muitas vezes, a utilização de produtos naturais, o câncer ainda é um problema em todos os países do mundo (INCA, 2014). O mesmo é considerado uma das principais causas de morte; de acordo com a Sociedade Americana de Oncologia, cerca de doze milhões de pessoas foram diagnosticadas com a doença em 2013, com sete milhões de óbitos. Para 2030 são esperados, aproximadamente, o dobro de casos e mortes (KINGHORN, 2016).

Em virtude de o câncer apresentar, muitas vezes, resistência às formas tradicionais de tratamento e/ou estas não serem seletivas à neoplasia, apresentando diversos efeitos colaterais, surge a necessidade de formas alternativas, as quais visam, sobretudo, maior especificidade dos mecanis-

mos de ação, segurança e eficácia terapêutica. Para tanto, defende-se a maior utilização de produtos naturais bioativos, os quais se credenciam por serem usados desde os primórdios da humanidade, notabilizando-se por serem mais acessíveis em termos de custos e apresentarem compostos ativos citotóxicos e indutores de apoptose em várias linhagens de células tumorais testadas.

As substâncias extraídas de plantas com atividade contra o câncer podem exercer suas ações relacionando-se com as proteínas e os microtúbulos. Estes últimos são filamentos longos, em forma tubular, formados por polímeros de proteínas, os quais representam elementos básicos do citoesqueleto e são imprescindíveis em células de natureza eucariótica. São fundamentais para a evolução, bem como para a forma estrutural das células, para o transporte de componentes, sinalização celular e no processo de mitose, no qual os cromossomos duplicados de uma célula são separados em dois idênticos, anteriormente à clivagem, o que resultará em duas células filhas. A função desses microtúbulos na mitose e divisão celular faz dos mesmos importantes alvos para busca de agentes anticancerígenos. Entre os anticancerígenos que atuam por tal mecanismo, destacam-se os alcalóides da Vinca, os taxanos e a colchicina (BRANDÃO, 2012).

Os antimitóticos que atuam nos microtúbulos podem ser elencados em dois grupos. O primeiro deles refere-se aos desestabilizadores de microtúbulos, os quais agem inibindo a polimerização dos mesmos por ligação à tubulina; o segundo grupo é conhecido como estabilizadores de microtúbulos; estes acabam por estimular a polimerização, consequentemente atuando no sentido de inibir a despolimerização (BRANDÃO, 2010).

ALGUNS EXEMPLOS DE SUBSTÂNCIAS DE ORIGEM VEGETAL USADAS CONTRA O CÂNCER

Os agentes derivados de fontes vegetais apresentam importantes propriedades antitumorais e atividade citotóxica (GOGOI, 2016). Um dos exemplos mais importantes é o da *Catharanthus roseus*, conhecida popularmente como vinca. Há quatro classes majoritárias de compostos derivados de plantas que vêm sendo utilizadas como antineoplásicos: alcalóides de bisindol (vinca), pododifilotoxinas, taxanos e camptotecinas (KINGHORN; CHIN; SWANSON, 2009). Alguns exemplos de fármacos comercializados provenientes dessas classes são a Vimblastina e Vincristina, utilizadas em terapias de combinação para leucemias e linfomas. Já o Etoposídeo e o Teniposídeo atuam sobre a topoisomerase II, importante enzima ligada ao complexo do DNA. L-lapachona inibe a topoisomerase I, fazendo com que haja parada do ciclo celular na fase G1; já a Harringtonina inibe a síntese de proteínas ligadas à superexpressão do tumor (SAFE; KASIAPPAN, 2016).

Os alcalóides da vinca promovem a despolimerização dos microtúbulos e, consequentemente, a apoptose (MA; WANG, 2009); atuam interagindo com as β -tubulinas, suprimindo o processo de polimerização. A Vimblastina liga-se às unidades beta de tubulinas, sendo que esta ligação se processa

de forma veloz e de modo reversível, acarretando alterações na estrutura desta proteína, o que acaba por dificultar a associação com outras moléculas semelhantes (MACHADO JUNIOR, 2006). A ligação também pode ocorrer diretamente nos microtúbulos, basicamente pela extremidade final positiva, visto que, em média, duas moléculas de vimblastina em cada unidade já bastam para desestabilizar cinquenta por cento dos microtúbulos, sem, contudo, acarretar a despolimerização e a mielossupressão reversível (BRANDÃO, 2012).

A Vincristina é outro alcaloide natural isolado da *C. roseus* com atividade antimitótica, da mesma forma que a vimblastina, porém ocorrendo em quantidades menores no vegetal. Apesar de possuir características químicas bastante parecidas, a Vimblastina dispõe de propriedades antitumorais e toxicidades divergentes (PADILHA, 2014). A pequena diferença observada na forma pode ser constatada no N-substituinte da unidade di-hidroindólica. A Vincristina é utilizada em procedimentos combinados em leucemias infantis e linfomas. O principal efeito colateral observado pelo uso clínico da Vincristina é a neurotoxicidade; a neutropenia associada aos alcaloides da vinca correspondem à toxicidade dose-limitante (BRANDÃO, 2012).

A Vinorelbina ou nor-5'-anidrovimblastina (Navelbina®), um dos resultantes semissintéticos da vinca, possui amplas atividades antitumorais no que diz respeito, principalmente, a ser ativo no câncer de mama e carcinoma de pulmão de células não pequenas. A Vinorelbina se mostra mais ativa, porém menos neurotóxica, quando associada a outros alcalóides da vinca. A mesma caracteriza-se por ser um composto altamente lipofílico, sendo instantaneamente distribuída para as extremidades do corpo (BRANDÃO, 2012).

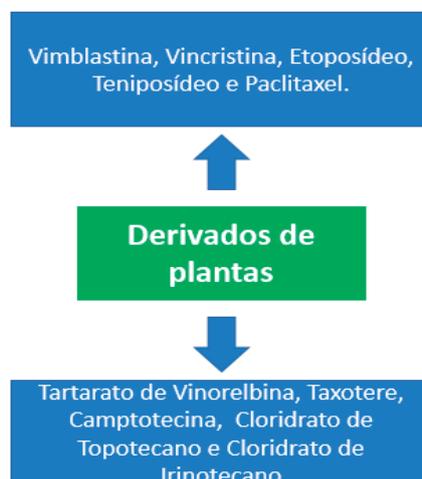
Outro derivado semissintético da vimblastina é a Vindesina, ou sulfato de 4-desacetilvimblastinamida (Eldisina®). O mesmo caracteriza-se por ser ativo em câncer de mama, no embate ao câncer melanoma, carcinoma de pulmão e outras neoplasias hematológicas, sobretudo aquelas que oferecem algum tipo de resistência à Vincristina. Essa última inibe a mitose, de forma dose-dependente, sendo reversível com a suspensão da mesma (HONG, 2009).

A partir da descoberta da eficiência terapêutica dos alcaloides antimitóticos da Vinca, uma grande quantidade de derivados foi gerada e analisada quanto às suas manifestações biológicas. Um desses derivados que está gerando expectativas mais positivas é a 20'-20'-difluor-3'-4'-dihidrovinoelbina, conhecida como Vinflunina, a qual está sendo analisada em ensaios clínicos de fase III, sendo relacionada a tratamentos de câncer de bexiga, com resultados, até o presente momento, bastante convincentes (HONG, 2009). A afinidade da Vinflunina com a tubulina, comparada com a dos outros alcaloides da vinca, é considerada menor; no entanto, esse fato não acarreta maior ou menor atividade citotóxica, visto que a força da união com a tubulina não é de extrema importância para a eficiência antitumoral, estando sim, relacionada com o desfecho neurotóxico. Esse fato pode representar a causa da menor neurotoxicidade desse alcaloide. Outro ponto importante reside no fato

de que a Vinflunina é um substrato baixo para a glicoproteína-P (P-gp), o que representa menor tendência de indução de resistência ao fármaco (BRANDÃO, 2012).

Na figura 2 está representada a descrição de alguns fármacos derivados de compostos bioativos, extraídos de produtos naturais.

Figura 2 - Fármacos derivados de compostos bioativos extraídos de produtos naturais.



Dentre os alcaloides antimetabólicos da Vinca merece destaque especial o Paclitaxel (Taxol), o qual foi o primeiro representante da classe dos taxanos a conseguir liberação pela *Food and Drug Administration* (FDA) no início da década de noventa (MA; WANG, 2009). O mesmo caracteriza-se por ser um triterpeno poli-hidroxilado, extraído da *Taxus brevifolia*, uma árvore do Pacífico, o qual demonstrou ser eficiente para uma série de tumores, em concentrações nanomolares, tais como de mama e ovário (SOUZA, 2004). Para o mesmo autor, ele apresenta um mecanismo citotóxico único, associando-se de maneira específica e reversível à subunidade β da tubulina e acarretando a sua polimerização, fato que inevitavelmente acaba por estabilizar os microtúbulos. Essa ação acaba por implicar, necessariamente, a interrupção do ciclo celular, ou seja, na fase G2/M, suprimindo, sobretudo, a mitose (MA; WANG, 2009).

Com o êxito, não só do ponto de vista terapêutico, mas também econômico do Taxol, diversos análogos foram sintetizados em laboratórios por inúmeros grupos de pesquisa, com o intuito maior de se verificar os grupos farmacofóricos, ou seja, aqueles responsáveis pela ação biológica, determinando, assim, a relação estrutura/atividade. Nesse sentido, houve uma grande procura para se obter medicamentos mais potentes, com menor toxicidade (SOUZA, 2004). O paclitaxel é um dos agentes antineoplásicos mais eficientes, mais ativos e com menor toxicidade, usado no tratamento do câncer (ZHOU et al., 2010).

Quadro 1 - Seleção de estudos realizados com princípios ativos derivados de plantas, frente às linhagens tumorais, demonstrando mecanismos de ação e a concentração inibitória mínima (IC50%).

	AUTORES	PRINCÍPIOS ATIVOS	LINHAGENS TESTADAS	TESTES REALIZADOS	MECANISMOS DE AÇÃO	IC50 RESPECTIVA DAS CÉLULAS TESTADAS
A	Yang et al. (2013)	Vitaferina A (VA)	Hs578-T, MDA-MB-231.	MTS, Real-time PCR, Western blotting.	Inibe a mobilidade celular (atividade antiproliferativa).	VA 0.5 μ M 0.4 μ M
B	Grogan et al. (2014)	Vitaferina A (VA)	U87, U251, T98G.	MTS, CellTiter-Glo Luminescência, Ciclo Celular, Apoptose, Immunoblotting, Avaliação das EROs	Oxidação, depletando proteínas nas vias Akt/mTOR e MAPK.	VA 1.05 \pm 0.06 μ M 0.76 \pm 0.04 μ M 1.02 \pm 0.10 μ M
C	Gach et al. (2015)	5-fluorouracil (5-FU), Taxol (Tx).	MCF-7.	MTT, Citometria de Fluxo.	Bloqueio da síntese do DNA, dano de DNA, bloqueio da divisão celular.	5-FU 25 μ M Tx 30nM
D	Avelino Flores et al. (2015)	Arbutina, Apigenina	MDA-MB-231	MTT, Anexina.	Conduzem a expressão de genes que induzem apoptose, além de induzirem a necrose.	Arbutin 59.4 \pm 1.6 μ g/mL Apigenin 32.4 \pm 2.0 μ g/mL
E	Tedasen et al. (2016)	5,7,40 -Trihidróxi-6,8-Diprenili-soflavona (TD) e lupalbigenina (LB).	MCF7, MDA-MB-468, MDA-MB-231, SW-620, L-929.	MTT, Anexina, Immunoblotting.	Indução da apoptose, através das vias de sinalização das mitocôndrias.	TD 11.66 \pm 0.62 μ M 12.91 \pm 3.80 μ M 11.76 \pm 0.60 μ M 18.33 \pm 1.53 μ M 34,42 \pm 6,45 μ M LB 12.55 \pm 2.75 μ M 15.16 \pm 3.62 μ M 11.63 \pm 2.15 μ M 26.51 \pm 4.85 μ M 37.71 \pm 9.80 μ M
F	QIN et al. (2017)	Psiguajavadiol A, Psiguajavadiol B.	HCT116, CCRF-CEM, DU145, Huh7, A549.	MTT, Citometria de Fluxo, Imunofluorescência, Anexina.	Leva as células à apoptose, necrose e quebra do DNA.	Psiguajavadiol A 7.6 \pm 1 μ M 25.2 \pm 4 μ M 20.3 \pm 4.7 μ M 48.8 \pm 5.3 μ M 2.99 \pm 0.1 μ M Psiguajavadiol B 21.6 \pm 2.8 μ M 9.63 \pm 3.4 μ M 26.3 \pm 4.1 μ M 13.7 \pm 1.7 μ M 0.90 \pm 0.8 μ M

G	Shiau et al. (2017)	Lactona sesquiterpeno	MDA-MB-231	Determinação de cálcio intracelular, Western Blot, Quantificação de proteínas, imunofluorescência, microscopia eletrônica de transmissão.	Induz a formação de radicais livres, causando danos estruturais e funcionais na mitocôndria da célula.	Lactona sesquiterpeno 3.62 μ M
H	Alobaedi; Talib e Basheti (2017)	Thimoquinona (TQ)	EMT6/P, MCF-7.	MTT, Ensaio antiproliferativo.	Indução da apoptose e necrose.	TQ 393 \pm 4.3 μ M 55 \pm 2.3 μ M

MELANOMA

Um tipo de câncer que aparece com mais frequência na região sul é o de pele, do tipo melanoma, o qual gera grandes problemas de saúde pública, com altas taxas de comorbidade e mortalidade (INCA, 2016).

Os melanócitos, células responsáveis pela produção de pigmento, dão origem ao melanoma (BRANDÃO, 2012). No que diz respeito ao melanoma cutâneo, foram identificados quatro subtipos geneticamente definidos a partir do Atlas Genômico do Câncer: gene NF1 mutado, RAS mutado, BRAF mutado e triplo selvagem. Essas mutações contribuem para a desregulação da divisão celular, levando a um crescimento acelerado a partir da ativação da via proteína quinase (MAPK/ERK). O subtipo de melanoma mais comum é o BRAF, compreendendo 52% de todos os tumores (ASCIERTO, 2016). No entanto, cerca de 20% dos tipos de melanoma não fazem parte do BRAF e RAS mutado, sugerindo que o outro subtipo tem mecanismos moleculares diferentes que ativam a via de sinalização ERK. Dessa maneira, a expressão do BRAF sem amplificação gênica tem sido uma das formas de ativação do ERK 1/2, fator estimulante do crescimento celular no melanoma (CALIPEL, 2006).

Evidências pré-clínicas sugerem que o melanoma é muito sensível à inibição da MEK, enquanto RAS/BRAF mostram uma variável sensibilidade. Os genes BRAF e RAS são resistentes a MEK, necessitando outra forma de tratamento diferente dessa via (MITSIADES, 2011). A inibição do BRAF inibe a ativação da ERK1/2, reduzindo assim a expressão da ciclina D1, eliminando a proliferação celular. Embora a ativação desse gene seja essencial para a progressão do melanoma, o BRAF ativado por si só não é totalmente suficiente para a tumorigênese desse tipo de câncer (BABCHIA, 2010). O exame macroscópico clínico das lesões pelo dermatologista com posterior biópsia é a primeira forma de diagnóstico.

A sobrevivência do paciente depende da espessura do tumor relacionado ao tempo de aparecimento. Dessa maneira os clínicos estão centrados na detecção precoce dessas lesões (BOSCH et al., 2010). A dacarbazina é um pró-fármaco que, para ser ativo, precisa ser convertido no fígado, a

5- (3-metil-1-triazeno) imidazole-4-carboxamida, e representa o fármaco padrão para o tratamento do melanoma metastático desde 1972. Outro fármaco utilizado é a temozolomida, que, ao contrário da dacarbazina, é administrada por via oral e não necessita da via hepática para conversão da droga (YANG; CHAPMAN, 2009). Tanto a dacarbazina como a temozolomida são fármacos triazenos, com o mecanismo de ação baseado na alquilação do DNA.

Uma linhagem celular utilizada em laboratório é a B16F10, estabelecida por Fidler em 1973, quando o mesmo selecionou células de uma variante parental menos metastática, capazes de colonizar os pulmões. Para isso foram coletadas células de um tumor subcutâneo primário de camundongo da linhagem C57BL/6 e reproduzidas em meio de cultura (SILVA et al., 2013).

Parhi (2017) verificou o efeito anti-metástase e anti-tumorogênica da Berbamine, um alcalóide derivado de fontes vegetais, carregada por nanopartículas lipídicas. Foram realizados testes *in vivo* e *in vitro*, utilizando as linhagens citadas acima, verificando um potencial efeito pró-apoptótico através da disfunção mitocondrial.

Lee (2017) também utilizou a linhagem B16F10 para testar os bioativos isolados da *Schisandra chinensis*. Apenas uma das frações se mostrou ser dose dependente. O mecanismo de ação seria a inibição do TRP-1, gene envolvido na produção de melanina.

Já Yang (2017) fez uso da mesma linhagem de câncer de pele, testando a Soyasaponina, um bioativo secundário de plantas como *Glycine max*, *Lens culinaris* e *Pisum sativum*. Os resultados mostraram que os tratamentos diminuíram a expressão da proteína TRP-2, atenuando a produção de melanina.

CONCLUSÃO

A maioria dos princípios ativos com efeito antitumoral é originária de produtos naturais, semisintéticos ou sintéticos, de origem vegetal. Considerando que o Brasil possui uma vasta flora e esta ainda é pouco explorada, investimentos nessa área de pesquisa podem apresentar resultados promissores na descoberta de novas terapias para o câncer.

O composto ativo Vitaferina A apresenta eficiente atividade antitumoral em várias linhagens celulares testadas e pode ser extraído de uma espécie vegetal, *Vassobia breviflora*, presente na vegetação encontrada no Rio Grande do Sul.

Uma grande quantidade de quimioterápicos utiliza como mecanismo de ação o bloqueio do crescimento celular, por atuarem como agentes antimetabólicos. Assim, o desenvolvimento de um fármaco que bloqueie outro tipo de mecanismo de ação das células transformadas pode atuar em conjunto no tratamento dessa patologia como agente adjuvante e potencializador.

As plantas medicinais não são apenas curativas, pois podem apresentar alto grau de toxicidade. Diante disso, esse trabalho salienta a importância de conhecer os princípios majoritários das espécies

vegetais com potencial terapêutico para alguns tipos de tumores, em especial o melanoma, e entender o seu mecanismo de ação. Conclui-se que é importante o cuidado no uso de tais fitoterápicos.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, V. L. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, São Paulo, v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005.

ALBAEDI, O.; TALIB, W.; BASHETI, A. Antitumor effect of thymoquinone combined with resveratrol on mice transplanted with breast cancer. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 10, n. 4, p. 400-408, 2017.

ASCIERTO, P. A. Future perspectives in melanoma research. **Journal of Translational Medicine**, v. 13, n. 14, p. 1-25, 2016.

AVELINO-FLORES, M. DEL C. et al. Cytotoxic activity of the methanolic extract of *Turnera diffusa* Willd on breast cancer cells. **J Med Food**, v. 18, n. 3, p. 299-305, 2015.

BABCHIA, N. The PI3K; AKT and Mtor/ P70S6K signaling pathways in human uveal melanoma cells: Interaction with B.RAF/ERK. **Physiology and Pharmacology**, v. 51, n. 1, p. 421-429, 2010.

BOSCH, T. et al. **Genetics of uveal melanoma and cutaneous melanoma: two of a kind?** 2010. Disponível em: <<https://goo.gl/j6duVA>> Acesso em: 28 jan. 2017.

BRANDÃO, H. N. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. **Química Nova**, São Paulo, v. 33, n. 6, p. 1359-1369, 2010.

BRANDÃO, L. G. Tratamento cirúrgico do carcinoma epidermoide da cavidade oral e orofaringe no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP): perfil dos pacientes tratados e resultados oncológicos iniciais. **Revista Brasileira Cirurgia Cabeça Pescoço**, v. 41, n. 2, p. 53-57, 2012.

CALIPEL, A. Extracellular signal-regulated kinase-dependent proliferation is mediated through the protein kinase A/B-RAF pathway in human uveal melanoma cells. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 281, n. 14, p. 9238-9250, 2006.

DEMARIA, S.; FORMENTI, S. Role of T lymphocytes in tumor response to radiotherapy. **Frontiers in Oncology**, v. 2, n. 95, p. 95-102, 2012.

DHAMI, J.; CHANG, E.; GAMBHIR, S. Withaferin A and its potential role in glioblastoma (GBM). **Journal of Neuro-Oncology**, v. 131, n. 2, p. 201-211, 2016.

FOYE, W. O.; LEMKE, T. L.; WILLIAMS, D. A. **Foye's principles of medicinal chemistry**. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 1377p.

GACH, K. et al. Combined effects of anticancer drugs and new synthetic α -methylene- δ -lactones on MCF-7 cells. **Tumor Biology**, v. 36, n. 8, p. 5971-5977, 2015.

GOGOI, B. Network pharmacology-based virtual screening of natural products from *Clerodendrum* species for identification of novel anti-cancer therapeutics. **Molecular BioSystems**, v. 13, n. 2, p. 406-416, 2016.

GROGAN, P. T. et al. Oxidative cytotoxic agent withaferin A resensitizes temozolomide-resistant glioblastomas via MGMT depletion and induces apoptosis through Akt/m TOR pathway inhibitory modulation. **Invest New Drugs**, v. 32, n. 4, p. 604-617, 2014.

HONG, F. J. Natural products and drug discovery. Can thousands of years of ancient medical knowledge lead us to new and powerful drug combinations in the fight against cancer and dementia? **Embo Reports**, v. 10, n. 3, p. 194-200, 2009.

HUNZIKER, A. T. The genera of Solanaceae. (Gen. Solanaceae). **Systematic Botany**, v. 29, n. 1, p. 221-222, 2004.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - INCA. **Epidemiologia**. Câncer de mama. 2014. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/cancer/mama/>>. Acesso em: ago. 2016.

KINGHORN, A. D.; CHIN, Y. W.; SWANSON, S. M. Discovery of natural product anticancer agents from biodiverse organisms. **Current Opinion in Drug Discovery & Development**, v. 12, n. 2, p. 189-196, 2009.

KINGHORN, A. D. Discovery of anticancer agents of diverse natural origin. **Anticancer**, v. 36, n. 11, p. 5623-5637, 2016.

LEE, W. Withaferin A suppresses the Up-Regulation of Acetyl-CoA carboxylase 1 and skin tumor formation in a skin carcinogenesis mouse model. **Molecular Carcinogenesis**, v. 55, n. 11, p. 1739-1746, 2017.

LEITE, W. L. O. Avaliação farmacológica de produtos naturais no combate ao câncer. **Revista Interdisciplinar em Saúde**, Cajazeiras, v. 1, n. 2, p. 192-211, 2014.

LI, J. Anti-melanogenic effect of gomisins N from *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baillon (Schisandraceae) in melanoma cells. **Archives of Pharmacal Research**, v. 40, n. 7, p. 1-11, 2015.

MA, X.; WANG, Z. Anticancer drug discovery in the future: an evolutionary perspective. **Drug Discovery Today**, v. 14, n. 23-24, p. 1136-1142, 2009.

MACHADO JUNIOR, J. C. A citometria de fluxo como instrumento de avaliação da atividade imunomodulatória de extratos e substâncias isoladas de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16 Supl., p. 645-655, 2006.

MACIEL, M. A. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova [online]**, v. 25, n. 3, p. 429-438, 2002.

MACIEL, M. A. M. Aspects of Natural Products on the Discovery of New Antitumoral and Antimutagenic Agents. **Revista Fitos**, v. 3, n. 1, p. 38-59, 2007.

MANO, M. S. Compressão. In: GUIMARÃES, J. L. M. et al. **Rotinas em Oncologia**. Porto Alegre: Artmed, 2008. p. 341-342.

MARTINEZ, F. G.; CABRAL, L. S.; RUIZ, F. N. C. Genética molecular aplicada ao câncer não melanoma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, n. 5, p. 405-419, 2016.

MITSIADES, N. Genotype-dependent sensitivity of uveal melanoma cell lines to inhibition of B-RAF, MEK, and Akt Kinases: Rationale for Personalized Therapy. **Retinal Cell Biology**, v. 52, n. 10, p. 7248-55, 2011.

MOTEETEE, A. L.; KOSE, S. Medicinal plants used in Lesotho for treatment of reproductive and post reproductive problems. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 194, n. 4, p. 827-849, 2016.

NISHIKAWA, Y. Withaferin a induces cell death selectively in androgen-independent prostate cancer cells but not in normal fibroblast cells. **Plos One**, v. 10, n. 7, p. 1-20, 2016.

ORANGI, M. et al. Cytotoxic and apoptotic activities of methanolic subfractions of *Scrophularia oxypepala* against human breast cancer cell line. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, n. 3, p. 1-10, 2016.

PADILHA, W. W. N. Atividade antibacteriana de Óleos Essenciais sobre *Streptococcus mutans* e *Staphylococcus aureus*. **Revista brasileira de plantas medicinais**, Botucatu, v. 16, n. 2 supl.1, p. 372-377, 2014.

PARHI, P. Enhanced anti-metastatic and anti-tumorigenic efficacy of Berbamine loaded lipid nanoparticles in vivo. **Scientific Reports**, v. 7, n. 5806, p. 36-47, 2017.

PIGATTO, A. G. S.; MENTZ, L. A.; SOARES, G. L. G. Chemotaxonomic characterization and chemical similarity of tribes/genera of the Solanoideae subfamily (Solanaceae) based on occurrence of withanolides. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 54, n. 2, p. 40-47, 2014.

QIN, X. et al. Meroterpenoids with Antitumor Activities from Guava (*Psidium guajava*). **Journal of Agricultural and food chemistry**, v. 65, n. 24, p. 4993-4999, 2017.

SAFE, S.; KASIAPPAN, R. Natural products as Mechanism-based anticancer agents: Sp. transcription factors as targets. **Phytotherapy Research**, v. 30, n. 11, p. 1723-1732, 2016.

SAMADI, A. K. et al. Withaferin A, a cytotoxic steroid from *Vassobia breviflora*, induces apoptosis in human head and neck squamous cell carcinoma. **Journal Natural Products**, v. 73, n. 9, p. 1476-1481, 2010.

SAMADI, A. K. Natural withanolide withaferin A induces apoptosis in uveal melanoma cells by supression of akt and c-MET activation. **Tumor biology**, v. 33, n. 4, p. 1179-1189, 2012.

SHIAU, J. et al. Phytoagent deoxyelephantopin and its derivative inhibit triple negative breast cancer cell activity through ROS-mediated exosomal activity and protein functions. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, n. 34, p. 1-15, 2017.

SILVA, C. F. N. et al. Experimental models of in vivo murine melanoma. **Biosaúde**, v. 15, n. 2, p. 73-80, 2013.

SMELTZER, S. C. et al. **Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica**. 11. ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, v. 1, n. 12, p. 1955, 2008.

SOUZA, M. V. Novos produtos naturais capazes de atuar na estabilização de microtúbulos, um importante alvo no combate ao câncer. **Química Nova**, v. 27, n. 2, p. 308-312, 2004.

TEDASEN, A. et al. 5,7,4-Trihydroxy-6,8-diprenylisoflavone and lupalbigenin, active components of *Derris scandens*, induce cell death on breast cancer cell lines. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 81, n. 3, p. 235-241, 2016.

VIEGAS-JÚNIOR, C. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, São Paulo, v. 29, n. 2, p. 326-37, 2006.

YANG, H.; SHI, G.; DOU, P. The tumor proteasome is a primary target for the natural anticancer compound withaferin A isolated from “indian winter cherry”. **Molecular Pharmacology**, v. 71, n. 2, p. 426-437, 2007.

YANG, A. S.; CHAPMAN, P. B. The history and future of chemotherapy for melanoma. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 23, n. 3, p. 583-597, 2009.

YANG, Z. et al. Withania somnifera root extract inhibits mammary cancer metastasis and epithelial to mesenchymal transition. **Plos One**, v. 8, n. 9, 2013.

YANG, S. Soyasaponin Ag inhibits α MSH-induced melanogenesis in B16F10 melanoma cells via the downregulation of TRP-2. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 40, n. 5, p. 631-636, 2017.

YIP, K. T. et al. Small molecules antagonize the MIA-Fibronectin interaction in malignant melanoma. **Scientific Reports**, v. 6, n. 25119, p. 1-12, 2016.

ZHANG, X.; RIDHWI MUKERJI, A. K. S.; MARK S, C. Down-regulation of estrogen receptor-alpha and rearranged during transfection tyrosine kinase is associated with withaferin a-induced apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. **Complementary and Alternative Medicine**, v. 11, n. 84, p. 1-10, 2011.

ZHANG, H.; TIMMERMANN, B. N. Withanolide structural revisions by ¹³C NMR spectroscopic analysis inclusive of the γ -Gauche effect. **Journal of Natural Products**, v. 79, n. 4, p. 732-742, 2016.

ZHOU, X.; WANG, J. L.; SONG, LU J. Y. Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. **Cell**, v. 142, n. 4, p. 531-543, 2010.

ZHUO, T.; WANG, G. Antiproliferation potential of withferin A on human osteosarcoma cells via the inhibition of G2|M checkpoint proteins. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 10, n. 1, p. 323-329, 2015.