

ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA *IN SILICO* DO SESQUITERPENOS ALFA-HUMULENO

Maria Francysterla Miguel da Silva Leite¹
Fernanda Matias Cariri Marques²
Mylena Medeiros Simões³
Maurício André Campos de Medeiros⁴
Abrahão Alves de Oliveira Filho⁵

INTRODUÇÃO

Na atualidade, câncer é um conjunto de mais de 100 doenças, que se caracteriza pelo crescimento desenfreado de células, que tendem a invadir tecidos e órgãos vizinhos (INCA, 2019).

As doenças crônicas degenerativas não contagiosas, sobretudo o câncer, estão consideravelmente causando mortes e incapacidade com o passar dos anos nos países desenvolvidos e em desenvolvimento (ALBINI et al., 2016). Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostra que no ano de 2030, terão incidências de 27 milhões de novos casos de câncer, 17 milhões de morte pela doença e 75 milhões de pessoas vivendo com câncer. No Brasil, o câncer é responsável por ocasionar vários óbitos, chegando a ser a segunda causa de mortes, ficando atrás apenas das do aparelho circulatório (INCA, 2016).

É indispensável estudos para encontrar novas alternativas de compostos e tratamentos antitumorais efetivos ou métodos que interrompam essa doença, tendo em

¹Graduando do Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, francyherllaleiite@gmail.com;

²Graduando do Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, fernandacariri20@gmail.com;

³Graduando do Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, mylenamedeirossimoes@gmail.com;

⁴Graduando do Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, mauricioandre64@gmail.com;

⁵ Professor orientador: Doutor em Farmacologia, Professor do Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, abrahao.farm@gmail.com.

vista que o câncer e as neoplasias são causadoras de 75% dos óbitos (BRANDÃO et al., 2010).

Na maior parte dos casos, os recursos terapêuticos do câncer apóiam-se na ressecção cirúrgica dos tumores, associado ao tratamento radioterápico, e a quimioterapia. Apesar da criação de novos medicamentos contra o câncer, várias neoplasias até o momento não possuem terapia adequada (COSTA-LOTUFO et al., 2010). Uma opção de tratamento são as plantas medicinais, que em análises tem se mostrado essenciais no desenvolvimento da terapia anticâncer, onde os meios de interação entre metabólitos secundários e células tumorais é progressivamente estudado, disponibilizando diversos compostos com propriedades antineoplásicas (MUKHERJEE et al., 2001).

Dentre as classes encontradas em produtos naturais de plantas, os terpenóides estão em maioria, são classificados pela quantidade de carbonos, que é resultado do número de moléculas de isopreno (2-metil-1,3-butadieno) presentes em sua estrutura. Os compostos terpênicos dos óleos essenciais que se destacam são os monoterpenos (C10) e sesquiterpenos (C15), que devido seus compostos biologicamente ativos vem sendo estudados mais vezes (DUBEY; BHALLA; LUTHRA, 2003).

À vista disso, em meio às plantas com potencial medicinal, estão as da família Rutaceae. As espécies em particular do gênero *Zanthoxylum*, possuem uma composição química diversa, apresentando vários metabólitos secundários. Pode-se encontrar em suas estruturas compostos como alcalóides, lignanas, cumarinas, amidas, flavonóides e terpenos (BRUGNOLI; PORCAR, 2007). A espécie *Zanthoxylum rhoifolium* Lam. em estudo químico mostrou a presença em óleo volátil do terpeno α -humuleno (DA SILVA et al., 2007).

Com base nestas informações, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a atividade antineoplásica *in silico* do terpeno α -humuleno.

METODOLOGIA

Para a realização dos estudos *in silico*, todas as informações químicas (estrutura química da molécula, massa molecular, polaridade, CAS-number) do sesquiterpeno usado (α -humuleno) foram obtidas no site <http://www.chemspider.com/>.

Para a análise das propriedades do α -humuleno optou-se pelo software Previsão do Espectro de Atividade para Substâncias (PASS) online, que é um software gratuito projetado para avaliar o impacto do potencial biológico geral de uma molécula orgânica *in silico* sobre o organismo humano, onde fornece previsões simultâneas de muitos tipos de atividades biológicas com base na estrutura dos compostos orgânicos. O espectro de atividade biológica de um composto químico é o conjunto de diferentes tipos de atividade biológica, que refletem os resultados de interação do composto com várias entidades biológicas. Pass online dá várias facetas da ação biológica de um composto, obtendo os índices Pa (probabilidade "de ser ativo") e Pi (probabilidade "de ser inativo") estimando a categorização de um composto potencial em ser pertencente à subclasse de compostos ativos ou inativos, respectivamente (SRINIVAS et al., 2014).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao avaliar os dados, observa-se que o α -humuleno obteve valores de potencial de ativação (Pa) maiores do que os valores de potencial de inativação (Pi) para todas as atividades antineoplásicas testadas. Com ênfase no efeito antineoplásico geral, no qual o α -humuleno apresentou um valor de Pa de 0,827 em relação a um de Pi de 0,009; em seguida o efeito antineoplásico (câncer de mama) atingiu um valor de Pa de 0,249 comparado o Pi de 0,072; o efeito antineoplásico (câncer do colo) mostrou um valor de Pa de 0,202 e de Pi de 0,057; o efeito antineoplásico (câncer colorretal) expressou um valor de Pa de 0,211 e de Pi de 0,060; o efeito antineoplásico (câncer de fígado) indicou um valor de Pa de 0,171 e de Pi de 0,124; o efeito antineoplásico (câncer de mieloma múltiplo) obteve um valor de Pa de 0,484 e de Pi de 0,011; o efeito antineoplásico (linfoma não-Hodgkin) evidenciou um valor de Pa 0,378 e de Pi de 0,129; o efeito antineoplásico (câncer de pulmão de células não pequenas) indicou um valor de Pa de 0,214 e de Pi de 0,064; o efeito antineoplásico (câncer de pâncreas) proferiu um valor de Pa de 0,414 e de Pi de 0,014; o efeito antineoplásico (câncer renal) indicou um valor de Pa de 0,156 e de Pi de 0,099; efeito antineoplásico (tumor sólido) alcançou um valor de Pa de 0,214 e de Pi de 0,195 e por fim o efeito antineoplásico (carcinoma de células escamosas) obteve um valor de Pa de 0,151 e de Pi de 0,035.

Nesse contexto, incluído na classe de produtos naturais com atividade antitumoral estão os terpenos, que tem grande interesse médico por serem promissores na atividade antimetabólica (FERNANDES et al., 2005). Os sesquiterpenos em estudos fortalecem relação de efeito antiproliferativo, onde estes trabalhos mostraram que o α -humuleno inibe a proliferação de células A-549, DLD-1 e LNCaP (LEGAULT et al., 2003; LOIZZO et al., 2007).

O α -humuleno (sesquiterpeno), objeto de estudo deste trabalho, evidencia-se como agente antineoplásico, especialmente, pelo efeito antineoplásico geral onde atingiu um resultado elevado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O α -humuleno com base nos resultados obtidos e análises feita, demonstra grande potencial e eficácia na atividade antineoplásica no estudo *in silico*. Ainda assim, existem poucos estudos *in vitro* e *in vivo*, o que revela a necessidade de mais estudos enfocando o presente terpeno como possível opção terapêutica.

Palavras-chave: Antineoplásico, alfa-humuleno, terpenos, câncer.

REFERÊNCIAS

ALBINI, A.; DECENSI, A.; CAVALLI, F.; COSTA, A. Cancer prevention and interception: a new era for chemopreventive approaches. **Clinical Cancer Research**, v.22, n.14, p.1-15, 2016.

BRANDÃO, H. N.; DAVID, J. P.; COUTO, R. D.; NASCIMENTO, A. P.; DAVID, J. Química e farmacologia de quimioterápicos derivados de plantas. **Química Nova**, v.33, n.6, p. 1359-1369, 2010.

BRUGNOLI, S. L. V.; PORCAR, R. Fitoquímica del género Zanthoxylum. **XVII Com. Vem. Bot.** p.568-572, 2007.

COSTA-LOTUFO, L. V., et al. A Contribuição dos produtos naturais como fonte de novos fármacos anticâncer: estudos no laboratório nacional de oncologia experimental da Universidade Federal do Ceará. **Revista Virtual de Química**, v.2, n. 1, p 47-58, 2010.

Da SILVA, S. L.; FIGUEREIDO, P. M. S.; YANO, T. Cytotoxic evaluation of essential oil from *Zanthoxylum rhoifolium* Lam leaves. **Acta Amazônica**, v. 37, n. 2, p. 281-285, 2007.

DUBEY V. S, BHALLA R, LUTHRA R. An overview of the non-mevalonate pathway for terpenoid biosynthesis in plants. **J. Biosci.**, 28, 637–646, 2003.

FERNANDES, J.; DA FONSECA, C.O.; TEIXEIRA, A.; GATTASS, C.R. Perillyl alcohol induces apoptosis in human glioblastoma multiforme cells. **Oncol.Rep.** 13: 943-7, 2005.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2016: **Incidência de Câncer no Brasil**. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/>. Acesso em: 08. set. 2019.

INCA, INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL). **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer**. Rio de Janeiro: Inca, 2019. 13 p. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/abc-do-cancer-abordagens-basicas-para-o-controle-do-cancer>. Acesso em: 08. set. 2019.

LEGAULT, J.; DAHL, W.; DEBITON, E.; PICHETTE, A.; MADELMONT, J.C. Antitumor activity of balsam fir oil: production of reactive oxygen species induced by alpha-humulene as possible mechanism of action. **Planta Medica**, v. 69, p.402–407, 2003.

LOIZZO, M.R.; TUNDIS, R.; MENICHINI, F.; SAAB, A.M.; STATTI, G.A.; MENICHINI, F. Cytotoxic activity of essential oils from Labiatae and Lauraceae families against in vitro human tumor models. **Anticancer Research**, v. 27, p.3293–3299, 2007.

MUKHERJEE, A.K.; et al. Advances in Cancer Therapy with Plant Based Natural Products. **Current Medicinal Chemistry**, v.8, p. 1467-1486, 2001.

SRINIVAS, N.; SANDEEP, K. S.; ANUSHA, Y.; DEVENDRA, B. N. In Vitro Cytotoxic Evaluation and Detoxification of Monocrotaline (Mct) Alkaloid: An In Silico Approach. Int. Inv. **J. Biochem. Bioinform.**, v.2, n.3, p.20-29, 2014.