

# INVESTIGAÇÃO DO POSSÍVEL EFEITO BENÉFICO DA MANGIFERINA SOBRE DISTÚRBIOS DEGENERATIVOS ENVOLVENDO ESTRESSE OXIDATIVO NO CÉREBRO: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Hugo Jefferson Ferreira<sup>1\*</sup>; Evandro Moreira de Almeida<sup>2\*</sup>; Carolina Melo de Souza<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário Christus (Unichristus) - [hugo.jheff@gmail.com](mailto:hugo.jheff@gmail.com); <sup>2</sup>Centro Universitário Christus (Unichristus) - [evandro.graduado@gmail.com](mailto:evandro.graduado@gmail.com); <sup>3</sup>Centro Universitário Christus (Unichristus) - [carolbio31@gmail.com](mailto:carolbio31@gmail.com);

\*Núcleo de Estudo sobre Memória e Doenças Relacionadas (NEMEDOR).

## 1 INTRODUÇÃO

As Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), moléculas produzidas naturalmente dentro de sistemas biológicos, atuam em vias de sinalização para a adaptação celular e na resposta imune, por exemplo (Burton e Jauniaux, 2011; Zuo et al,2015). Em condições fisiológicas, as EROs são eliminadas por diferentes componentes de defesa antioxidante intracelulares como Superóxido dismutase, glutatona peroxidase, Catalase, Peroxiredoxinas (PRX) e Glutaciona (GSH) (Espinosa-Diez et al,2015). Entretanto, o equilíbrio entre produção e eliminação de EROs pode ser interrompido, promovendo o estresse oxidativo (Kevin et al,2004; Zuo et al,2015). O estresse oxidativo atua promovendo danos nos componentes celulares induzindo a morte celular. Evidências sugerem que o cérebro é especialmente sensível ao estresse oxidativo devido ao elevado consumo de glicose e de oxigênio, além de alta concentração lipídica suscetível à peroxidação. O estresse oxidativo representa característica evidente em patologias como a doença de Alzheimer (AD), a doença de Parkinson (PD), esclerose lateral amiotrófica (ALS), ataxia espinocerebelosa e doença de Huntington. (Kevin et al,2004; Uttará et al., 2009; Schiavone et al., 2013;; Kim et al, 2015; Liu et al,2017) .

Diversos vegetais, frutas, grãos, raízes, flores e sementes são ricos em compostos polifenólicos e oferecem efeitos benéficos na proteção contra doenças que envolvem estresse oxidativo, como cânceres e doenças cardiovasculares e neurodegenerativas (Morry, 2017; Csányi; Miller, 2014; Albarracin,2012). De acordo com aune e colaboradores (2017), a ingestão de frutas, legumes e verduras evitaria várias mortes prematuras.

Mangifera indica L (MI), que pertence à família Anacardiaceae, é amplamente encontrada em muitas regiões tropicais e subtropicais e possui um dos frutos comestíveis mais populares em todo o mundo, a manga. A MI possui diferentes componentes químicos, especialmente os polifenóis, flavonoides e triterpenoides (Shah,2010). Dentre ele destaca-se a mangiferina (MAG),

um *Glicosídeo* de xantona com uma ligação C-glucosil e quatro grupos hidroxílicos aromáticos, disponível abundantemente em diferentes partes, tais como cascas do tronco, folhas e frutos MI (Lauricella et al, 2017). A mangiferina apresenta atividades antioxidante e anti-inflamaória tanto *invitro* como *in-vivo*, e promove a homeostase mitocondrial *in-vitro* (Jyotshna et al, 2016), possivelmente devido à presença de grupos funcionais (Jaiswal et al, 2015). Portanto, o objetivo desse trabalho é avaliar, por meio de uma revisão da literatura, a possível atividade antioxidante da mangiferina sobre desordens neurológicas.

## 2 MÉTODOLOGIA

Foi realizada a pesquisa na base de dados PubMed com os descritores em inglês Mangiferin, Antioxidant e brain. Critérios de inclusão artigos em inglês e que avaliaram o potencial neuroprotetor e antioxidante da mangiferina.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca na base de dados resultou em 16 artigos, dos quais três foram excluídos devido aos critérios estabelecidos na metodologia. Sanchez e colaboradores (2000) avaliaram as propriedades neuroprotetoras do extrato de casca *Mangifera indica* L (ECMAG) e da mangiferina em modelo de toxicidade induzida por 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA). Tanto o pré-tratamento com ECMAG, quanto com a mangiferina, aumentaram a enzima antioxidante Superóxido Dismutase (SOD). Entretanto, somente o ECMAG conseguiu regularizar a nível normal a enzima glutaciona peroxidase (*GPx*). Além disso, o nível de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> foi reduzido de forma mais evidente no tratamento de ECMAG do que com mangiferina. Portanto, a mangiferina isolada apresentou atividade antioxidante inferior comparado com o extrato do caule da *Mangifera indica*.

O extrato da casca da *Mangifera indica* e a mangiferina apresentaram propriedades neuroprotetoras semelhantes sobre os insultos excitotóxicos induzido por glutamato em cultura de neurônios corticais, sendo as propriedades antioxidantes e a manutenção da integridade mitocondrial os mecanismos propostos (Lemus-Molina, et al., 2009). A mangiferina, devido à sua propriedade antioxidante, apresentou efeito protetor em modelos de isquemia cerebral, tanto *in vitro* como *in vivo* (Gottlieb et al., 2006). O mecanismo relacionado foi mostrado no estudo de Campos-Esparza, Sánchez-Gómez e Matute (2009), que observaram que a mangiferina regula as enzimas

antioxidantes e a diminuir a peroxidação lipídica. Loboda e colaboradores (2016), utilizando modelo de isquemia cerebral, demonstraram que tanto em protocolo de pré-tratamento, quanto de pós-tratamento, a mangiferina apresentou atividade neuroprotetora e os mecanismos propostos envolveram a ativação da via de sinalização de *Nrf2/HO-1* e regulação dos sistemas antioxidantes, da peroxidação lipídica e da inflamação.

A co-administração de mangiferina, através da regularização de enzimas antioxidantes, preveniu as alterações comportamentais induzidas pelo composto tóxico Dibutil *Ftalato* (DBP) em animais (Yan et al., 2016). Além disso, Ly e colaboradores (2013), utilizando animais submetidos ao estresse oxidativo decorrente da exposição crônica ao chumbo, demonstraram que a mangiferina teve efeito neuroprotetor ao melhorar a memória, atenuar danos morfológicos hipocámpais e aumentar a atividade da enzima antioxidante glutatona.

Bhatia e colaboradores (2008), utilizando modelos de inflamação por lipopolissacarídeo (LPS) *in vitro*, demonstraram que a mangiferina mitigou a inflamação por inibir a síntese de prostaglandina E2 (PGE2) e a formação de 8-iso-prostaglandina-F2a (8-iso-PGF2a) decorrente do estresse oxidativo. Em modelo de inflamação induzida por LPS *in vivo*, Jangra e colaboradores (2014) demonstraram que o pré-tratamento com mangiferina protegeu os animais tanto contra o desenvolvimento dos comportamentos tipo depressivo e tipo ansioso, quanto do estresse oxidativo no hipocampo e no córtex pré-frontal.

Biradar e colaboradores (2012) demonstraram que a mangiferina reverteu os déficits de memória induzidos por escopolamina e senescência, sendo a atividade antioxidante o mecanismo proposto. Rao e colaboradores (2012) demonstraram que, *in vitro*, a mangiferina impediu a apoptose neuronal induzida por 6-hidroxidopamina (6-OHDA) por atenuar o estresse oxidativo. Além disso, em modelo animal de esquizofrenia, a mangiferina preveniu as alterações comportamentais e bioquímicas induzidas por cetamina. A mangiferina reverteu a diminuição da atividade antioxidante total, assim como a depleção de níveis de catalase e o aumento na peroxidação lipídica em modelo animal de estresse agudo (Márquez et al., 2012). No trabalho com modelo animal com diabetes induzida por estreptozotocina de Liu e colaboradores (2013) observaram que o consumo crônico de mangiferina, em modelo animal de diabetes, atenuou o estresse oxidativo evidenciado pelo aumento do nível de malonaldeído (MDA) e o nível de glutatona peroxidase diminuído no hipocampo.

## 4 CONCLUSÃO

Portanto a mangiferina mostrou uma atividade antioxidante em diversos modelos experimentais, quando administrada antes ou após a geração do estresse oxidativo., tendo como possíveis alvos o aumento das enzimas antioxidantes, diminuição de compostos oxidativos e redução da peroxidação lipídica. Portanto, a mangiferina poderia auxiliar na prevenção e no tratamento de doenças neurodegenerativas e psiquiátricas que possuem o estresse oxidativo como um desestabilizador da homeostase neuronal. No entanto, não se observou ensaios clínicos com mangiferina, sugerindo que esse tipo de investigação para comprovação de sua eficácia deve ser realizado.

## REFERÊNCIAS

- Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Fadnes LT, Keum N, Norat T, Greenwood DC, Riboli E, Vatten LJ, Tonstad S. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies *Int J Epidemiol*. 2017 Feb 22.
- Bhatia HS, Candelario-Jalil E, de Oliveira AC, Olajide OA, Martínez-Sánchez G, Fiebich BL. Mangiferin inhibits cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in activated rat microglial cells. *Arch Biochem Biophys*. 2008 Sep 15;477(2):253-8.
- Biradar SM, Joshi H, Chheda TK. Neuropharmacological effect of Mangiferin on brain cholinesterase and brain biogenic amines in the management of Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol*. 2012 May 15;683(1-3):140-7.
- Bolisetty S, Jaimes EA. Mitochondria and reactive oxygen species: physiology and pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2013 Mar 19; 14(3):6306-44.
- Burton G.J; Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 Jun; 25(3): 287–299.
- Campos-Esparza MR, Sánchez-Gómez MV, Matute C. Molecular mechanisms of neuroprotection by two natural antioxidant polyphenols. *Cell Calcium*. 2009 Apr;45(4):358-68.
- Espinosa-Diez C, Miguel V, Mennerich D, Kietzmann T, Sánchez-Pérez P, Cadenas S, Lamas S. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biol*. 2015 Dec; 6():183-97.
- Gábor Csányi and FJ. Miller, Jr. Oxidative Stress in Cardiovascular Disease *Int J Mol Sci*. 2014 Apr; 15(4): 6002–6008. Albarracín SL, Stab B, Casas Z, Sutachan JJ, Samudio I, Gonzalez J, et al. Efeitos de antioxidantes naturais em doenças neurodegenerativas. *Nutr Neurosci* (2012) 15 : 1-9.



Glinka Y, Gassen M, Youdim MB: Mechanism of 6-hydroxydopamine neurotoxicity. *J Neural Transm Suppl*, 1997, 50, 55–56.

Gottlieb M, Leal-Campanario R, Campos-Esparza MR, Sánchez-Gómez MV, Alberdi E, Arranz A, Delgado-García JM, Gruart A, Matute C: Neuroprotection by two polyphenols following excitotoxicity and experimental ischemia. *Neurobiol Dis*. 2006 Aug;23(2):374-86. Epub 2006 Jun 27.

Imran M, Arshad M.S, Butt M.S , Kwon J.-H , Arshad M.Ur, Sultan M.T .Mangiferin: a natural miracle bioactive compound against lifestyle related disorders. *Lipids in Health and Disease* 2017.

Jaiswal, S., Ramesh, K., Kapusetti, G., Ray, A. K., Ray, B., et al. (2015) Mangiferin as chain transfer agent: effect on the molecular weight of poly (methyl methacrylate) and polystyrene. *Polym. Bull.*, 72, 1407–1416.

Jangra A, Lukhi MM, Sulakhiya K, Baruah CC, Lahkar M. Protective effect of mangiferin against lipopolysaccharide-induced depressive and anxiety-like behaviour in mice. *Eur J Pharmacol*. 2014 Oct 5;740:337-45.

JM Jr. Systematic reviews and meta-analyses: an illustrated, step-by-step guide. *The National Medical Journal of India*, vol. 17, no. 2, pp. 86–95, 2004

Jyotshna , Khare P, Shanker K. Mangiferin: A review of sources and interventions for biological activities. *Biofactors*. 2016 Sep 10;42(5):504-514

KA Shah , MB Patel , RJ Patel , PK Parmar *Mangifera Indica (Mango) Pharmacogn Rev .* 2010 Jan-Jun; 4 (7): 42-48.

Kevin J. Barnham, Colin L. Masters & Ashley I. Bush Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nature Reviews Drug Discovery* 3, 205-214 (March 2004)

Kim G.H, Kim J.E, Rhie S.J, Yoon S. The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Exp Neurobiol*. 2015 Dec; 24(4): 325–340.

Lauricella M, Emanuele S, Calvaruso G, Giuliano M, D’Anneo A. Multifaceted Health Benefits of *Mangifera indica* L. (Mango): The Inestimable Value of Orchards Recently Planted in Sicilian Rural Areas. *Nutrients* 2017, 9(5), 525

Lemus-Molina Y, Sánchez-Gómez MV, Delgado-Hernández R, Matute C. *Mangifera indica* L. extract attenuates glutamate-induced neurotoxicity on rat cortical neurons. *Neurotoxicology*. 2009 Nov;30(6):1053-8.

Li HW, Deng JG, Du ZC, Yan MS, Long ZX, Pham Thi PT, Yang KD. Protective effects of mangiferin in subchronic developmental lead-exposed rats. *Biol Trace Elem Res*. 2013 May;152(2):233-42

Liu YW, Zhu X, Yang QQ, Lu Q, Wang JY, Li HP, Wei YQ, Yin JL, Yin XX. Suppression of methylglyoxal hyperactivity by mangiferin can prevent diabetes-associated cognitive decline in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 Aug;228(4):585-94.

Liu Z, Zhou T, Ziegler A.C, Dimitrion P, Zuo L. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Oxid Med Cell Longev*. 2017.

Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, Jozkowicz A, Dulak J. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism. *Cell Mol Life Sci*. 2016; 73: 3221–3247.

Mani S. Production of reactive oxygen species and its implication in human diseases. *Free Radicals in Human Health and Disease* pp 3-15.

Márquez L, García-Bueno B, Madrigal JL, Leza JC. Mangiferin decreases inflammation and oxidative damage in rat brain after stress. *Eur J Nutr*. 2012 Sep;51(6):729-39.

McBean G.J, López M.G, Wallner F.K. Redox-based therapeutics in neurodegenerative disease. *Br J Pharmacol*. 2017 Jun;174(12):1750-1770.

Montuschi P, Barnes PJ, Roberts LJ. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *2nd FASEB J*. 2004 Dec; 18(15):1791-800.

Morry J, Ngamcherdtrakul W, Yantasee W. Oxidative stress in cancer and fibrosis: Opportunity for therapeutic intervention with antioxidant compounds, enzymes, and nanoparticles. *Redox Biol*. 2017 Apr;11:240-253.

Pai M., McCulloch M., Gorman J., Pai N, Enanoria W, Kennedy G, Tharyan P, Colford

Parvez GMM. Pharmacological Activities of Mango (*Mangifera Indica*): A Review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 2016; 5(3): 01-07.

Rao VS, Carvalho AC, Trevisan MT, Andrade GM, Nobre-Júnior HV, Moraes MO, Magalhães HI, Morais TC, Santos FA. Mangiferin ameliorates 6-hydroxydopamine-induced cytotoxicity and oxidative stress in ketamine model of schizophrenia. *Pharmacol Rep*. 2012;64(4):848-56.

Sánchez GM, Re L, Giuliani A, Núñez-Sellés AJ, Davison GP, León-Fernández OS. Protective effects of *Mangifera indica* L. extract, mangiferin and selected antioxidants against TPA-induced biomolecules oxidation and peritoneal macrophage activation in mice. *Pharmacol Res*. 2000 Dec;42(6):565-73.

Song P, Zou MH. Roles of reactive oxygen species in physiology and pathology. In: Wang H, Patterson C, editors. *Atherosclerosis: risks, mechanisms, and therapies*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc.; 2015. pp. 379–392.3

Yan B, Guo J, Liu X, Li J, Yang X, Ma P, Wu Y. O estresse oxidativo medeia o comportamento semelhante à ansiedade induzida por dibutil ftalato em camundongos Kunming. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016 Jul; 45: 45-51.

Yang Z, Weian C, Susu H, Hanmin W. Protective effects of mangiferin on cerebral ischemia-reperfusion injury and its mechanisms. *Eur J Pharmacol*. 2016 Jan 15;771:145-51.

Zuo L, Zhou T, Pannell B. K, Ziegler A. C, and Best T. M, Biological and physiological role of reactive oxygen species– the good, the bad and the ugly. *Acta Physiologica*, vol. 214, pp. 329–348, 2015.