

ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA DO LUPEOL: UM TESTE *IN SILICO*

Millena de Souza Alves¹; Bruna de Lima Alves Simão¹; Camilla Torres Pereira²; Karla de Lima Alves Simão³; Abrahão Alves de Oliveira Filho⁴

Universidade Federal de Campina Grande-Campus Patos-PB
millenaasouzaa@gmail.com

INTRODUÇÃO

Este trabalho na área das Ciências Biológicas e Biomedicina: novas abordagens na pesquisa e no ensino traz uma pesquisa quanto à atividade antineoplásica (uso de fármacos para a destruição de células malignas, a fim de se retardar o crescimento e a propagação de tumores) *in silico* do produto natural Lupeol. Sendo assim, objetivou-se analisar a eficácia do Lupeol quanto a sua atividade antineoplásica, visto que, existe poucos estudos nessa área, além do seu potencial de inovação e beneficência.

Nesse contexto, os tumores malignos são responsáveis por atingir um número expressivo e crescente de pacientes em todo o mundo e representam a segunda causa de morte da população mundial. Em pesquisa realizada pela Organização Mundial da Saúde, o câncer é a terceira causa de óbitos no mundo com 12%, matando cerca de 6,0 milhões de pessoas por ano. Atualmente, é a segunda causa de mortes por doença no Brasil, estimando-se em 2002, 337.535 casos novos e 122.600 óbitos. Diante disso, torna-se importante a descoberta de novas ferramentas farmacológicas para o combate o tratamento desta doença (ALMEIDA et al., 2005).

Com base nisto, câncer é tido como uma das doenças que mais causam receio na sociedade, por ter se tornado um estigma de morte e dor. Na atualidade, a definição científica de câncer refere-se ao termo neoplasia, especificamente aos tumores malignos, como sendo uma doença caracterizada pelo crescimento não controlado de células alteradas. Têm-se conhecimento de mais de 200 tipos de câncer que correspondem aos vários sistemas de células do corpo, os quais se diferenciam pela capacidade de invadir tecidos e órgãos, vizinhos ou distantes. A manutenção e o acúmulo de massa de células alteradas formam os tumores malignos, onde podem adquirir capacidade de migrarem, disseminando-se e alcançando órgãos distantes do seu local de origem, formando as metástases. Podendo ocasionar uma disfunção orgânica e conseqüentemente a morte do indivíduo (ALMEIDA et al., 2005).

O tratamento do câncer fundamenta-se, de forma geral, na associação da ressecção cirúrgica dos tumores ao tratamento radioterápico, e a quimioterapia. Lamentavelmente, muitos tumores

ainda apresentam moderadas respostas aos protocolos clínicos, limitando a indicação e a eficácia do tratamento adjuvante tanto para os tumores primários, quanto para as metástases. No século XX apresentou-se um maior avanço na pesquisa de produtos naturais, especialmente de plantas e microorganismos no campo da oncologia concedendo a descoberta de diversas substâncias utilizadas atualmente na terapêutica antineoplásica (COSTA-LOTUFO et al., 2010).

Nesse contexto, vêm sendo elaborados e efetuados estudos com fitoterápicos a partir de óleos essenciais de plantas medicinais, que tem como intuito ajudar no combate a muitas doenças, inclusive o câncer. Na composição destes óleos essenciais, formados por misturas complexas de substâncias voláteis (produto químico com capacidade de evaporar em temperatura ambiente), está um grupo de compostos chamados de terpenóides ou terpenos, que possuem um alto índice terapêutico (SIMÕES et al., 2004).

Dentre muitos terpenóides, destaca-se o Lupeol, que é um triterpenóide (possui três unidades de terpenos e também conhecido como Fagarsterol), encontrado em repolho branco, pimenta verde, morango, azeitona, manga e uva, apresentou efeitos benéficos como agente terapêutico e preventivo para uma série de distúrbios. Nos últimos 15 anos, os pesquisadores de todo o mundo já fizeram grandes esforços para desenvolver esta molécula maravilhosa para seu uso clínico no tratamento de diferentes distúrbios. Estes estudos também fornecem uma visão do mecanismo de ação de Lupeol e sugerem que é um agente multi-alvo com imenso potencial anti-inflamatório visando caminhos moleculares fundamentais. Vale ressaltar que Lupeol em suas doses terapêuticas efetivas não exibe toxicidade para células e tecidos normais (SALEEM et al., 2009).

METODOLOGIA

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

Para a análise das propriedades do lupeol 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 analisar os dados, observa-se que o lupeol obteve valores de potencial de ativação (Pa) para os efeitos estudados bem mais elevados que os valores de potencial de inativação (Pi). Em especial pode-se destacar o efeito antineoplásico geral, no qual o lupeol apresentou um valor de Pa de 0,950 em relação a um de Pi de 0,004; em seguida o efeito antineoplásico (câncer cerebral) apresentou um valor de Pa de 0,223 em relação a um Pi de 0,089; o efeito antineoplásico (câncer de mama) obteve um valor de Pa de 0,798 e de Pi de 0,004; o efeito antineoplásico (carcinoma) apresentou um valor de Pa de 0,649 e um Pi de 0,004; o efeito antineoplásico (câncer cervical) atingiu um valor de Pa de 0,727 e um Pi de 0,004; o efeito antineoplásico (câncer do colo) apresentou um valor de Pa de 0,830 e de Pi de 0,004; o efeito antineoplásico (câncer colorretal) mostrou um valor de Pa de 0,835 e de Pi de 0,004; o efeito antineoplásico (câncer endócrino) expressou um valor de Pa de 0,695 e de Pi de 0,001; o efeito antineoplásico (glioblastoma multiforme) obteve um valor de Pa de 0,189 e de Pi de 0,077; o efeito antineoplásico (câncer de fígado) indicou um valor de Pa de 0,174 e de Pi de 0,120; o efeito antineoplásico (câncer de pulmão) atingiu um valor de Pa de 0,849 e de Pi de 0,004; o efeito antineoplásico (leucemia linfocítica) evidenciou um valor de Pa de 0,182 e de Pi de 0,044; o efeito antineoplásico (linfoma) demonstrou um valor de Pa de 0,144 e de Pi de 0,113; o efeito antineoplásico (melanona) retratou um valor de Pa de 0,857 e de Pi de 0,003; o efeito antineoplásico (câncer do ovário) atingiu um valor de Pa de 0,820 e de Pi de 0,003; o efeito antineoplásico (câncer de pâncreas) indicou um valor de Pa de 0,425 e de Pi de 0,012; o efeito antineoplásico (carcinoma de células escamosas) obteve um Pa de 0,338 e um Pi de 0,010 e por fim o efeito antineoplásico (câncer de tireóide) proferiu um valor de Pa de 0,740 e um Pi de 0,000.

Nesse contexto, vários triterpenóides mostraram-se promissores como agentes antineoplásicos e exibem atividade antiproliferativa quando testados contra várias linhagens celulares de câncer. Esses triterpenóides incluem membros pertencentes à diferentes famílias. Relatórios recentes mostraram que os triterpenos inibem diretamente o crescimento de tumores, a progressão do ciclo

celular e induzem a apoptose de células tumorais em situações *in vitro* e *in vivo* (SALEEM et al., 2009). Dentre os triterpenóides promissores como agentes antineoplásicos, destaca-se o Lupeol, objeto de estudo deste trabalho, principalmente, em relação ao efeito antineoplásico geral onde expressou um resultado mais promitente.

CONCLUSÕES

Em suma, pode-se observar que o lupeol (triterpenóide) tem grande potencial e eficácia na atividade antineoplásica no estudo *in silico*. No entanto, ainda existem poucos estudos *in vitro* e *in vivo* com esse composto, o que revela a necessidade de se intensificar mais pesquisas abordando esta possível ferramenta farmacológica.

REFERÊNCIAS

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

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.

SALEEM, M. Lupeol, a novel anti-inflammatory and anti-cancer dietary triterpene. **Cancer letters**, v. 285, n. 2, p. 109-115, 2009.

SIMÕES, C. M. O. et al. Farmacognosia – da planta ao medicamento. 5^a ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/Editora da UFSC, p. 467-495, 2004.

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.