

Campus Realengo

Curso de Graduação em Farmácia

Gabriella de Paulo Paula

**O potencial das
Lignanas como
agentes citotóxicos:
Uma breve revisão da
literatura**

Rio de Janeiro 2023

GABRIELLA DE PAULO PAULA

**O POTENCIAL DAS LIGNANAS COMO AGENTES
CITOTÓXICOS: UMA BREVE REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Federal do Rio
de Janeiro, como requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.

Orientador: Prof^º Dr Murilo Marinho
Carvalho Lima

Rio de Janeiro
2023

GABRIELLA DE PAULO PAULA

O POTENCIAL DAS LIGNANAS COMO AGENTES CITOTÓXICOS: UMA BREVE
REVISÃO DA LITERATURA

CIP - Catalogação na Publicação

Bibliotecária: Karina Barbosa dos Santos - CRB7 6212

CIP - Catalogação na Publicação

P324p PAULA, GABRIELLA

O potencial das lignanas como agentes citotóxicos: Uma breve
revisão da literatura / GABRIELLA PAULA - Rio de Janeiro , 2023.
53 f. : il. ; 30 cm.

Orientação: Murilo Marinho carvalho lima.

Trabalho de conclusão de curso (graduação), Bacharelado em
Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do
Rio de Janeiro, Campus Realengo, 2023.

1. Patologia do câncer . 2. Metástase . 3. Tratamento do câncer .
4. Lignanas: Fontes de novos fármacos. I. Marinho carvalho lima,
Murilo, **orient.** II. Instituto Federal de Educação, Ciência e
Tecnologia do Rio de Janeiro. III. Título

GABRIELLA DE PAULO PAULA

O POTENCIAL DAS LIGNANAS COMO AGENTES CITOTÓXICOS : UMA BREVE
REVISÃO DA LITERATURA

Aprovado em : 07/07/2023

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Federal
do Rio de Janeiro como requisito
parcial para a obtenção do grau
de Bacharel em Farmácia.

Banca Examinadora

Murilo Marinho Carvalho Lima

Murilo M. C. Lima
SIAPE 1926673

Prof Dr Murilo Marinho Carvalho Lima
(Orientador - IFRJ / *Campus* Realengo)



Documento assinado digitalmente
MARIANA MARTINS GOMES PINHEIRO
Data: 14/07/2023 11:54:54-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Profª Drª Mariana Martins Gomes Pinheiro
(Membro Interno - IFRJ / *Campus* Realengo)

Profª Drª Aline Damico de Azevedo
(Membro Interno - IFRJ / *Campus* Realengo)

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer ao meu Senhor Jesus Cristo que me ajudou desde o início deste curso, me sustentando em todos os momentos da minha vida. Que o nome Dele seja Louvado nessa nova etapa que se inicia. Agradeço também a minha família, meus pais Marcos e Crystiane que me incentivaram nos estudos, e em especial a minha mãe que sempre foi a minha referência .

Aos meus queridos professores que contribuíram para o meu desenvolvimento e crescimento como futura farmacêutica. Obrigada a todos os professores que encontrei em cada período e compartilharam seus conhecimentos e experiências, vocês foram fundamentais na minha formação, que o Senhor abençoe a cada um de vocês. E aos meus colegas de turma que compartilharam momentos importantes durante esses anos, em especial minhas amigas Robertha Bach e Bianca Rossato.

Quero agradecer ao meu orientador Murilo Lima que dedicou tempo e atenção ao me orientar e instruir no desenvolvimento deste trabalho, sempre muito solícito e humano diante de todas as minhas dificuldades.

Por fim, agradeço a todos os funcionários do campus de Realengo, onde foi minha segunda casa durante todos esses anos.

PAULA, GABRIELLA DE PAULO. O potencial das Lignananas como agentes citotóxicos: Uma breve revisão 53 f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2023.

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo investigar o potencial das lignanas como agentes antitumorais no tratamento do câncer. Foi realizado um breve estudo sobre as propriedades farmacológicas das lignanas e sua capacidade de inibir o crescimento de células tumorais.

A terapia convencional do câncer, como a quimioterapia, muitas vezes é agressiva e está associada a uma série de efeitos adversos significativos. Esses tratamentos podem afetar negativamente as células saudáveis do organismo, causando efeitos colaterais graves. Portanto, é necessário uma nova abordagem terapêutica que explore agentes mais eficazes e menos agressivos, como as lignanas, para minimizar os efeitos adversos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes em tratamento contra o câncer.

As lignanas representam um grupo de compostos bioativos extremamente promissores no combate ao câncer. Estudos mostraram sua potente citotoxicidade frente a diversas linhagens de células tumorais, revelando-se possíveis candidatas ao desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos. Os estudos pré-clínicos demonstraram resultados promissores no uso das lignanas para inibir o crescimento de células tumorais e modular vias de sinalização celular relevantes no desenvolvimento do câncer.

Para o desenvolvimento da pesquisa, foi realizada uma busca com levantamento de artigos publicados no período de 2012 a 2022, utilizando as palavras-chave nas bases de dados científicos Pubmed, Scielo e Science Direct.

Espera-se que os resultados obtidos contribuam para o avanço do conhecimento sobre as lignanas como potenciais agentes antitumorais, fornecendo subsídios para futuras pesquisas e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas no combate ao câncer.

Palavras-chave: Antitumoral, câncer, espécies vegetais, lignanas, produtos naturais

PAULA, GABRIELLA DE PAULO. The potential. Of. Lignans.as agents cytotoxic: A Brief Review 53 f. Course Completion Work. Degree in Pharmacy, Federal Institute of Education, Science and Technology of Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2023.

ABSTRACT

This work aimed to investigate the potential of lignans as antitumor agents in the treatment of cancer. A brief study was carried out on the pharmacological properties of lignans and their ability to inhibit tumor cell growth.

Conventional cancer therapy, such as chemotherapy, is often aggressive and associated with a number of significant adverse effects. These treatments can negatively affect the body's healthy cells, causing serious side effects. Therefore, a new therapeutic approach is needed that explores more effective and less aggressive agents, such as lignans, to minimize adverse effects and improve the quality of life of patients undergoing cancer treatment.

Lignans represent a group of extremely promising bioactive compounds in the fight against cancer. Studies have shown its potent cytotoxicity against different tumor cell lines, proving to be possible candidates for the development of new chemotherapeutic agents. Preclinical studies have shown promising results in the use of lignans to inhibit tumor cell growth and modulate cell signaling pathways relevant in cancer development.

For the development of the research, a search was carried out with a survey of articles published in the period from 2012 to 2022, using the keywords in the scientific databases Pubmed, Scielo and Science Direct.

It is expected that the results obtained will contribute to the advancement of knowledge about lignans as potential antitumor agents, providing subsidies for future research and the development of new therapeutic strategies in the fight against cancer.

Keywords: Antitumor, cancer, plant species, lignans, natural products

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Estrutura básica das lignanas
- Figura 2: Estrutura de lignanas (1), neolignanas (2), alolignanas (3), norlignanas (4), e oligolignanas (5)
- Figura 3: Estrutura da Lignana Ácido Nordihidroguaiarético
- Figura 4: Estrutura da Lignana Traquelogenina
- Figura 5: Estrutura da Lignana Arctigenina
- Figura 6: Estrutura das Lignanas Hinokinina e Cubebina
- Figura 7: Estrutura da Lignana Desoxypodofilotoxina (DPPT)
- Figura 8: Estrutura da Lignana (+) -5 methoxy-cicoolivil
- Figura 9: Estrutura das lignanas Neocleistantoxina e Cleistantoxina
- Figura 10: Estrutura da Lignana Picroburseranin
- Figura 11: Estrutura das lignanas Terminaloside L e Terminaloside M
- Figura 12: Estrutura da lignana 9'-meloxipinoresinol
- Figura 13: Estrutura da Lignana Planispina A
- Figura 14: Estrutura da Lignana Magnone A

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BCI-2:	Linfoma de células B 2
BCI-XL:	Linfoma de células B-extra grande
DNA:	Ácido desoxirribonucleico
EGFR:	Receptor do fator de crescimento epidérmico
INCA:	Instituto Nacional do Câncer
OPAS:	Organização Pan-Americana da Saúde
PDGF:	Fator de crescimento derivado de plaquetas
p53:	Proteína 53
TGF- :	Fator de crescimento transformador beta

SUMÁRIO

1 Introdução	12
1.1 Patologia do câncer	14
1.1.1 Metástase	16
1.2 Tratamento do Câncer	17
1.3 Lignanas: Fontes de novos fármacos	19
1.4 Objetivos	24
1.4.1 Objetivo Geral.	24
1.4.2 Objetivo Específico	24
1.5 Metodologia	25
2. Desenvolvimento	25
2.1 Resultados e Discussão	26
2.1.1 Derivado de Dibenzilbutano	26
2.1.2 Derivados de Butironolactona	28
2.1.3 Derivado de Ariltetrahidronaftaleno	32
2.1.4 Derivados de Arilnaftaleno	34
2.1.5 Derivados de Furofuranos	36
2.1.6 Derivados de Epoxilignanas	39
3 Considerações finais	41
Referências	43

1.INTRODUÇÃO

O câncer, é uma doença temida e complexa, e tem sido uma presença constante ao longo da história da humanidade. Desde os primórdios, essa enfermidade vem assombrando e intrigando a sociedade, e seu estudo e compreensão evoluíram ao longo do tempo. O primeiro caso de câncer documentado aponta para os tempos antigos, ao antigo Egito. A primeira descrição do câncer que se conhece é o icônico papiro de mais de 2.500 anos que o egiptologista americano Edwin Smith descobriu, onde se descrevem 45 casos cirúrgicos de câncer de mama (SAITO *et al.*, 2015). Essa descoberta precoce testemunha o fato de que o câncer tem existido há milhares de anos. Durante séculos, o câncer permaneceu envolto em mistério, sendo alvo de crenças e superstições.

Na Grécia Antiga, o médico Hipócrates (460-370 a.C.) foi o primeiro a estudar essa doença. Hipócrates observou que a vascularização em volta do tumor se apresentava com projeções semelhantes as pinças de caranguejo, que cavam e se fixam a areia assim como as células cancerígenas que atacam e se infiltram em tecidos saudáveis. Devido a essas características nomeou tais alterações como Karkinos e Karkinoma que traduzido do grego significa caranguejo (MALZYNER; CAPONERO, 2013).

Tempos depois Cláudio Galeno (130-200 d.C.) descreveu os tumores com o termo oncos (inchaço) que deu origem a palavra oncology (oncologia). Foi somente no século XIX que os cientistas começaram a adquirir um entendimento mais amplo sobre o câncer. Rudolf Virchow, um patologista alemão, fez avanços significativos ao estudar os tumores de forma microscópica. Ele formulou a teoria celular do câncer, estabelecendo que todas as células cancerígenas têm origem em células normais (WALTER; SCOTT, 2017).

Essa descoberta foi um marco crucial no desenvolvimento do estudo da doença. No final do século XIX e início do século XX, surgiram importantes avanços na identificação e classificação dos diferentes tipos de câncer. O médico francês Jean-Martin Charcot, considerado um dos pioneiros da neurologia, contribuiu para o conhecimento dos tumores cerebrais e do sistema nervoso. Ele realizou estudos

clínicos e anatomopatológicos, descrevendo características específicas dessa doença. Outro marco histórico ocorreu em 1911 com o cirurgião americano William Stewart Halsted. Este introduziu a mastectomia radical, um procedimento cirúrgico para o tratamento do câncer de mama (PLESCA *et al.*, 2016). Essa técnica consistia na remoção da mama afetada, dos músculos peitorais e dos linfonodos adjacentes. Embora agressiva, essa cirurgia foi considerada um avanço na época e estabeleceu uma base para futuras abordagens cirúrgicas.

Portanto, sabe-se que o câncer não é uma patologia recente, mas um problema de saúde pública mundial. De acordo com a OPAS (Organização Pan-Americana da Saúde) o câncer é a segunda causa de morte antes dos 70 anos na maioria dos países.

É importante observar que a incidência da maioria dos tumores mostrou uma crescente taxa nas últimas décadas e com previsão de um contínuo aumento. De acordo com as estimativas do Globocan (Global Cancer Observatory), em 2020 ocorreram 19,3 milhões de novos casos de câncer no mundo. Na última década, houve um aumento de 20% na incidência e espera-se que, para 2030, ocorram mais de 25 milhões de casos novos (SANTOS *et al.*, 2023). Somente no Brasil estima-se que ao longo dos três próximos anos, cerca de 704 mil novos casos ocorrerão. De acordo com Sung e Colaboradores (2021) uma a cada cinco pessoas desenvolveram câncer em algum momento de suas vidas. Segundo o INCA (Instituto Nacional do Câncer), essas são as estimativas para os novos casos:

Os tipos de câncer mais frequentes em homens serão pele não melanoma, com 102 mil (29,9%) casos novos; próstata, com 72 mil (21,0%); cólon e reto, com 22 mil (6,4%); pulmão, com 18 mil (5,3%); estômago, com 13 mil (3,9%); e cavidade oral, com 11 mil (3,2%). Nas mulheres, os cânceres de pele não melanoma, com 118 mil (32,7%); mama, com 74 mil (20,3%); cólon e reto, com 24 mil (6,5%); colo do útero, com 17 mil (4,7%); pulmão, com 15 mil (4,0%); e tireoide, com 14 mil (3,9%) casos novos figurarão entre os principais (INCA 2022).

Esse crescimento significativo se deve a uma combinação de fatores, como envelhecimento da população, mudanças no estilo de vida, fatores ambientais e exposição a carcinógenos. O aumento alarmante no número de novos casos de câncer tem se tornado uma preocupação global, impactando diretamente a saúde e o bem-estar da população mundial. Os impactos desse aumento na incidência de câncer são profundos e representam um desafio significativo para a saúde pública.

Ao longo dos anos, avanços consideráveis são feitos na compreensão da biologia e do tratamento do câncer. No entanto, a busca por novas estratégias terapêuticas eficazes e com menos efeitos colaterais ainda é uma prioridade.

Nesse contexto, a investigação de compostos naturais tem se destacado como uma área promissora de pesquisa. As lignanas, um grupo de metabólitos secundários presentes em plantas, têm despertado um grande interesse devido às suas propriedades farmacológicas e potencialidades terapêuticas em várias doenças, incluindo o câncer.

1.1 Patologia do Câncer

A compreensão da patologia do câncer é de extrema importância no estudo e tratamento dessa doença devastadora, uma vez que é essencial para uma abordagem terapêutica eficaz e individualizada. A nível celular, o câncer envolve uma série de eventos intrincados que contribuem para a transformação e proliferação celular desordenada. Inicialmente, o processo de formação do câncer ocorre devido a mutações genéticas nas células normais, que podem ser causadas por diversos fatores, como exposição a substâncias carcinogênicas, radiação ionizante, vírus oncogênicos e erros durante a replicação do DNA. Essas mutações afetam genes que controlam o ciclo celular, a sinalização de crescimento e a reparação do DNA.

Uma vez que as células sofrem mutações genéticas, seus mecanismos de controle do crescimento celular são alterados. Genes que normalmente regulam a divisão celular podem ser ativados (oncogenes) ou desativados (genes supressores de tumor), resultando em uma proliferação descontrolada. Essa proliferação desordenada é uma das características marcantes das células cancerígenas, que se diferenciam das células normais ao se dividirem de forma descontrolada, sem respeitar os mecanismos regulatórios normais do ciclo celular. Esse crescimento desenfreado leva ao acúmulo rápido de células anormais, formando o tumor maligno.

As células cancerígenas possuem a capacidade de se autoativar para promover seu próprio crescimento e multiplicação desordenados. Isso ocorre devido a alterações genéticas e moleculares que ocorrem nessas células, resultando em uma ativação contínua de vias de sinalização que estimulam sua própria divisão e

proliferação (WARD et al., 2002; SAITO et al, 2015). Normalmente, as células normais requerem a presença de fatores de crescimento externos para iniciar a sinalização celular que leva à divisão e proliferação celular. Esses fatores de crescimento se ligam a receptores na superfície das células, desencadeando uma cascata de eventos intracelulares que resultam na ativação de genes relacionados ao crescimento celular. No entanto, nas células cancerígenas, ocorrem alterações genéticas que permitem que elas sejam menos dependentes desses sinais externos de crescimento. Elas podem adquirir a capacidade de produzir seus próprios fatores de crescimento, aumentando sua expressão ou até mesmo produzindo receptores de fatores de crescimento em excesso na superfície celular.

Essas alterações genéticas e moleculares nas células cancerígenas levam a uma ativação constante das vias de sinalização intracelular relacionadas ao crescimento, como a via do receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou a via do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Segundo Van e Mohamed (2019) essas vias de sinalização estimulam a produção de proteínas envolvidas na progressão do ciclo celular, como ciclinas e quinases dependentes de ciclina, que impulsionam a célula a entrar e avançar no ciclo celular, levando a uma divisão celular acelerada e descontrolada.

Além disso, as células cancerígenas podem apresentar mutações em genes supressores de tumor, como o gene P53 que é responsável por regular negativamente o ciclo celular e a divisão celular desordenada. O gene P53 é o gene mais frequentemente mutado no câncer humano (KASTENHUBER; SCOTT.,2017). Essas mutações inativam a função supressora desses genes, permitindo que as células cancerígenas ignorem os sinais de controle e continuem a se dividir e se proliferar de forma desordenada.

Portanto, a capacidade da célula cancerígena de se autoativar para promover seu próprio crescimento e multiplicação desordenados é uma característica-chave do câncer (SOMARELLI et al., 2020).

A resistência à apoptose é uma característica central das células cancerígenas e desempenha um papel significativo no desenvolvimento e progressão do câncer. A apoptose, também conhecida como morte celular programada, é um processo natural que ocorre no organismo como mecanismo de eliminação de células danificadas, envelhecidas ou que apresentam alterações genéticas irreparáveis. No entanto, as

células cancerígenas adquirem a capacidade de evitar a apoptose, permitindo sua sobrevivência e proliferação descontrolada.

Existem diferentes mecanismos pelos quais as células cancerígenas resistem à apoptose. Um dos principais mecanismos envolve a regulação alterada das proteínas BCL-2 e BCL-XL, que são conhecidas como protetoras da apoptose. A expressão dos genes BCL-2 e BCL-XL resulta na promoção da sobrevivência celular pela inibição da apoptose (MELLO JÚNIOR., 2017). Essas proteínas atuam nos processos de sinalização intracelular que controlam a morte celular programada.

Nas células cancerígenas, ocorrem alterações nos genes que regulam a expressão dessas proteínas, resultando em uma super expressão de BCL-2 e BCL-XL. Isso interfere nos mecanismos normais de apoptose, inibindo a morte celular e permitindo a sobrevivência das células cancerígenas.

Além disso, as células cancerígenas também podem apresentar alterações nas vias de sinalização intracelular que regulam a apoptose, como a via do fator de crescimento transformador beta (TGF- β). O TGF- β tem a capacidade de induzir a apoptose em células normais, atuando como um supressor de tumor. No entanto, em células cancerígenas, ocorrem alterações nas proteínas da via do TGF- β , resultando em uma resposta diminuída à apoptose induzida por esse fator de crescimento. Sua ativação no câncer em estágio avançado pode promover tumorigênese, incluindo metástase e quimiorresistência (COLAK; DIJKE; 2017).

Essa resistência à apoptose confere uma vantagem seletiva às células cancerígenas, permitindo que elas sobrevivam e continuem a se multiplicar, mesmo em condições adversas. A resistência à apoptose torna as células cancerígenas mais resistentes a tratamentos como quimioterapia e radioterapia, que frequentemente têm como objetivo induzir a morte celular programada nas células cancerígenas.

1.1.1 Metástase

A metástase do câncer é um aspecto relevante na sobrevida do paciente, pois é a principal causa de morbidade e mortalidade por câncer, uma vez que é

responsável por cerca de 90% das mortes (GUAN, XIANGMING; 2015). A metástase é um processo complexo pelo qual as células cancerígenas se espalham a partir do tumor primário para outras partes do corpo, formando novos tumores em locais distantes. Esse é um estágio avançado do câncer e geralmente é associado a um prognóstico mais desfavorável. É uma complexa sucessão de eventos biológicos chamada de "cascata-invasão-metástase" (KAEMMER, COURTNEY; 2021).

O processo de metástase envolve várias etapas. Primeiro, as células cancerígenas do tumor primário se desprendem e invadem os tecidos circundantes, penetrando nos vasos sanguíneos ou linfáticos próximos. Esse fenômeno é conhecido como invasão local. As células tumorais perdem adesão célula a célula, e ocorre a angiogênese, ou seja, o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos (VIALARD; LARRIVIEE, 2017).

Em seguida as células metastáticas do tumor primário migram e invadem ao redor do tumor, intravasam o endotélio dos vasos sanguíneos e linfáticos e sobrevivem no parênquima do órgão-alvo e reiniciam a proliferação nos sítios metastáticos levando ao crescimento de tumores secundário.

Durante a disseminação, as células metastáticas enfrentam vários desafios. Elas devem sobreviver à corrente sanguínea ou linfática, enfrentar o estresse físico e químico associado ao transporte e extravasar dos vasos sanguíneos ou linfáticos para tecidos distantes (SILVA.,2004; LÓPEZ-SOTO, 2017).

Essa capacidade de extravasamento é influenciada por interações complexas entre as células cancerígenas e o microambiente dos tecidos alvo. A metástase é uma das principais razões pelas quais o câncer se torna uma doença grave e difícil de tratar. Os tumores metastáticos podem se desenvolver em órgãos vitais, comprometendo sua função e levando a complicações sérias. Além disso, a disseminação metastática dificulta o tratamento, pois as células cancerígenas podem se espalhar por todo o corpo, tornando-se mais difícil de serem removidas ou destruídas por tratamentos locais, como cirurgia ou radioterapia.

1.2 Tratamento do Câncer

De acordo com o Ministério da Saúde o tratamento do câncer é realizado através de uma ou mais técnicas combinadas entre si conforme a orientação

médica. As principais técnicas de tratamento são: a quimioterapia, radioterapia, cirurgia oncológica, terapia hormonal, imunoterapia e transplante de medula óssea (ROKHFOROZA et al., 2017., MILLER *et al.*, 2019).

Dentre as opções de tratamento contra o câncer a quimioterapia é uma das principais técnicas utilizadas e consiste na destruição das células cancerígenas, que possuem como característica uma divisão celular mais rápida. Sua história se inicia na década de 1940, quando pesquisadores começaram a explorar o potencial de compostos químicos para o tratamento de tumores malignos.

Um dos primeiros avanços significativos na quimioterapia ocorreu em 1942, com a descoberta da ação antitumoral da mostarda nitrogenada, um agente químico derivado do gás mostarda usado como arma química durante a Primeira Guerra Mundial. O envenenamento por gás mostarda causava leucopenia e levou à introdução em 1942 da mostarda nitrogenada como um agente promissor para tratar linfomas e leucemias (HADJU, STEVEN, 2005).

A mostarda nitrogenada mostrou-se eficaz no combate a células cancerígenas, estimulando o interesse em substâncias químicas como ferramentas terapêuticas no tratamento do câncer. Na década de 1950, o desenvolvimento da quimioterapia avançou significativamente com a descoberta dos antimetabólitos, que são substâncias químicas que interferem no metabolismo celular.

O metotrexato, por exemplo, foi um dos primeiros antimetabólitos utilizados no tratamento de certos tipos de câncer, mostrando resultados promissores (PUING, 2014). Ao longo do tempo o campo da quimioterapia continuou a se expandir com o desenvolvimento de novos medicamentos, abrangendo diferentes classes e mecanismos de ação.

Avanços na compreensão da biologia tumoral e da genética também contribuíram para a identificação de alvos moleculares específicos, levando ao desenvolvimento de terapias direcionadas. Embora a quimioterapia tenha contribuído para avanços significativos na sobrevida e no controle de várias formas de câncer, seus efeitos colaterais adversos continuam sendo um desafio.

A quimioterapia é empregada em várias situações no tratamento do câncer. Pode ser utilizada como terapia primária, sendo o principal método de tratamento para certos tipos de câncer, como a leucemia aguda. Também pode ser usada antes

da cirurgia ou radioterapia, com o objetivo de reduzir o tamanho do tumor e facilitar a remoção cirúrgica ou aumentar a eficácia da radioterapia.

Além disso, a quimioterapia pode ser utilizada como tratamento complementar após a cirurgia ou radioterapia, visando eliminar quaisquer células cancerígenas remanescente (BONASSA et al; 2012; KATZUNG, BERTRAM;2017).

Essas abordagens ajudam a combater o câncer de maneira abrangente e a melhorar os resultados terapêuticos. Embora a quimioterapia tenha contribuído para avanços significativos na sobrevida e no controle de várias formas de câncer, seus efeitos colaterais adversos continuam sendo um desafio. A administração de quimioterápicos, embora seja uma estratégia vital no tratamento do câncer, pode apresentar efeitos adversos significativos que vão além dos efeitos antitumorais desejados. Esses efeitos colaterais podem variar desde náuseas e queda de cabelo até complicações graves, como imunossupressão e danos aos órgãos.

Em alguns casos, esses efeitos adversos podem levar ao desenvolvimento de outras doenças ou agravar o estado de saúde do paciente. Diante dos desafios apresentados pelos efeitos adversos dos quimioterápicos, a busca por novas drogas eficazes com menor impacto colateral é de extrema importância.

Nesse contexto, os produtos naturais têm se mostrado uma valiosa fonte de novos compostos terapêuticos. Essas substâncias naturais representam uma alternativa potencial para o desenvolvimento de terapias mais seguras e com menor toxicidade, contribuindo para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e otimizar os resultados do tratamento oncológico.

1.3 Lignanas: Fontes de novos fármacos

A descoberta de novas substâncias a partir de produtos naturais representa a uma fonte promissora de novos fármacos. As plantas são fontes ricas em substâncias orgânicas e inorgânicas com grande potencial para ser explorado. O produto natural é a principal fonte de medicamentos que são prescritos mundialmente, cerca de 25% são originários de plantas com 121 substâncias ativas sendo usadas na terapêutica (RATES, 2001; ZILLA *et al*, 2014).

Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde) cerca de 11% das 252 medicamentos disponíveis são de origem exclusivamente vegetal e uma parcela significativa é de medicamentos sintéticos obtidos por precursores naturais. Aproximadamente 60% dos agentes anticancerígenos desenvolvidos e aprovados para uso são de origem natural (NEWMAN; GORDON; 2000).

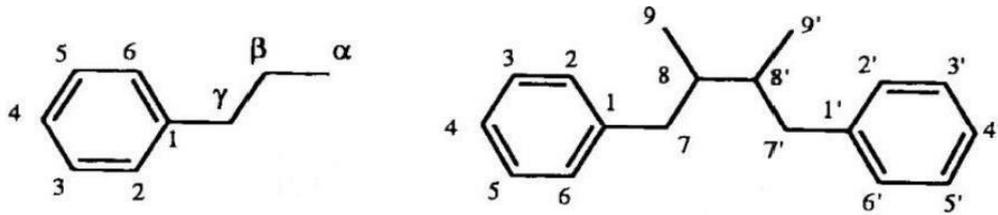
Sendo assim as moléculas obtidas de produtos naturais são a base de protótipo para o desenvolvimento e planejamento de novas drogas. A fácil disponibilidade, baixocusto, efeitos colaterais mínimos e baixa toxicidade tornam as plantas boas alternativas para o tratamento do câncer (AHMAD et al., 2017). As plantas produzem compostos químicos que são classificados como metabólitos primários e secundários. Os metabólitos primários são importantes para o seu desenvolvimento, são eles os aminoácidos, açúcares, ácidos graxos, lipídios, proteínas entre outros (BACKER, DAVID, 2019).

Já os metabólitos secundários são um grupo restrito que não apresentam uma função completamente definida e são produzidos em pequenas quantidades. Este grupo de substância não cumpre um determinado papel no metabolismo, crescimento e na divisão celular das plantas, esses compostos desempenham funções variadas e desempenham papéis importantes na interação das plantas com o ambiente, incluindo defesa contra patógenos, herbívoros e competidores além de apresentarem potencial relevância terapêutica. As lignanas são substâncias resultantes do metabolismo secundário de alguns vegetais.

Howorth em 1942 introduziu este termo genérico que descreve uma família de produtos vegetais ativos que se caracterizam por serem micromoléculas cujo esqueleto é formado exclusivamente pelo grupo fenilpropânico (c6-c3) n, sendo n restrito a poucas unidades. Esta classe é proveniente da dimerização oxidativa de álcoois cinâmílicos entre si ou com ácidos cinâmicos (SOLYOMVÁRY, 2017; FREZZA, 2020).

A forma como ocorre a ligação destas unidades estabelece suas diferentes estruturas e a sua classificação. A figura 2 representa o esqueleto carbônico das lignanas que apresentam ligação pela posição 8-8' da cadeia alifática lateral.

Figura 1: Estrutura básica das lignanas

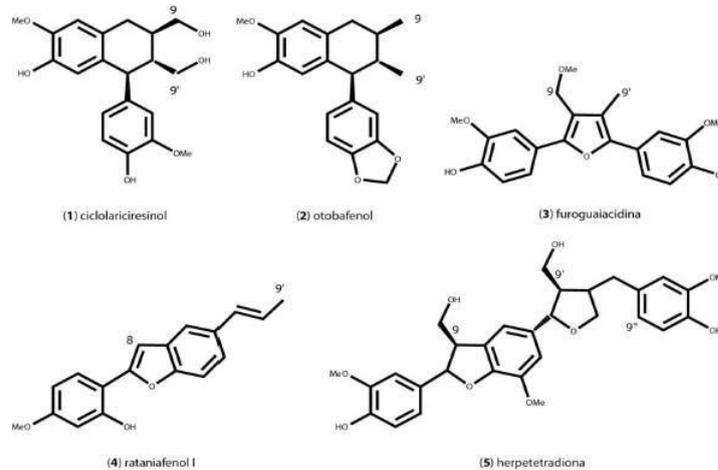


Fonte: Moss (2000)

Entretanto há uma variedade de estruturas e sendo assim são nomeadas de acordo com suas características estruturais tais como neolignanas, alolignanas, norlignanas, oligolignanas e heterolignóides, demonstradas nas Figuras 2. De acordo com Souza e colaboradores (2012) as neolignanas são geradas pela ligação de outra posição da unidade fenilpropanóide que não seja 8-8'. As alolignanas são dímeros mistos de arilpropanóides onde o carbono gama oxigenado está presente em apenas uma das unidades propilbenzênicas; as norlignanas apresentam ligações entre qualquer uma das substâncias constituintes dos grupos citados, porém com um átomo de carbono amenos.

As oligolignanas apresentam uma condensação de até cinco unidades fenilpropanóicas e as heterolignanas são ligações entre um lignóide e outra classe de metabólitos naturais (SIMÕES, 2017).

Figura 2: Estrutura de lignanas (1), Neolignanas (2), Alolignanas (3), Norlignanas, e Oligolignanas (5)



Fonte: Simões (2017).

As lignanas se encontram amplamente distribuídas no reino vegetal e até hoje já foram isoladas de raízes, rizomas, caules, cascas, folhas, sementes e frutos de plantas de mais de setenta famílias (PAN *et al*, 2009). Segundo Simões e colaboradores (2017) essas substâncias se depositam nas paredes das células vegetais e constitui cerca de 15 a 35% de toda matéria seca dos troncos das gimnospermas e angiospermas arborescentes. Lignanas são encontradas em famílias de plantas como as Lauraceae especialmente as do gênero *Machilus*, *Ocotea* e *Nectandra*. Nas famílias Annonaceae, Orchidaceae, Berberidaceae e Schisandraceae são encontradas grande quantidade de lignanas e neolignanas (CUI *et al*, 2020). Suas propriedades biológicas são de suma importância para o desenvolvimento e adaptação do próprio vegetal pois estão relacionadas a funções defensivas como porexemplo atividade antifúngica.

As propriedades farmacológicas das plantas ricas em lignanas são conhecidas desde muitos anos. Os nativos do Himalaia e os índios norte-americanos conheciam as propriedades catárticas e venenosas das raízes e rizomas de espécies do gênero *Podophyllum* (BOLUDA *et al*, 2005).

Diversas atividades farmacológicas já foram comprovadas como atividades anti-inflamatórias, antifúngica, antiviral, antiespasmódica, antiviral, imunossupressora, anti-hepatotóxica, anticonvulsivante, relaxante muscular, cercaricida e antitumoral. Grande parte do interesse dos estudos de produtos naturais se deve a atividade antitumoral desta classe de substâncias. Os vegetais representam as maiores fontes de substâncias ativas que podem ser usadas na terapêutica, devido à grande diversidade estrutural de metabólitos produzidos (BRANDÃO *et al*, 2010).

O componente mais conhecido do grupo das lignanas é a Podofilotoxina, é um agente com grande atividade biológica e de importância farmacológica. Esta lignana é um potente agente antitumoral, porém apresenta toxicidade gastrointestinal o que limita seu uso ao tratamento tópico como lesões de pele causadas pelo papiloma vírus humano não cervical e infecções genitais.

Devido esta característica apresentada pela podofilotoxina as pesquisas por um novo composto bioativo se potencializaram em busca de uma molécula com menor toxicidade e que preserve as propriedades antitumorais. Outro composto pertencente à família das lignanas com atividade antitumoral é a arctigenina isolada das sementes de *Arctium lappa*, que faz parte do subgrupo da dibenzilbutironolactona. Estudos já comprovaram a capacidade de suprimir o crescimento de diversas linhagens de câncer pancreático, sugerindo a viabilidade de uma nova abordagem na terapia anticâncer (AWALE, *et al*, 2006).

Os estudos pré-clínicos têm fornecido evidências promissoras sobre a eficácia das lignanas no tratamento do câncer. Esses compostos naturais, encontrados em várias fontes vegetais, demonstraram propriedades anticancerígenas em pesquisas realizadas em laboratório e em modelos animais. Apesar dos grandes esforços nos desenvolvimentos das pesquisas para propor novas moléculas de origem natural para a terapia do câncer, um número pequeno de agentes é usado na prática clínica.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 OBJETIVO GERAL

Revisar a diversidade de lignanas com propriedades citotóxicas e com potencial terapêutico no tratamento do câncer por meio de uma breve revisão da literatura científica.

1.4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Analisar os distintos tipos de lignanas citotóxicas, visando estabelecer correlações com suas estruturas químicas e atividade terapêutica.
- Relacionar as principais famílias de plantas que ocorre a maior distribuição de lignanas citotóxicas

1.5 METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura científica com o objetivo de correlacionar a partir da literatura as principais lignanas com atividade citotóxica e potencial uso terapêutico para o tratamento de câncer. Para isso, o levantamento bibliográfico será desenvolvido a partir de material já elaborado. As bases de dados científicos usadas são: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PubMed Unique Identifier (PMID) e Science Direct.

As palavras-chaves utilizadas durante a busca são: Lignanas, câncer, antitumoral, produtos naturais, espécies vegetais e seus correspondentes em inglês. Todas as palavras-chaves pesquisadas foram de forma individual e em diferentes combinações através do operador booleano AND. A pesquisa compreendeu a utilização de artigos na língua portuguesa, inglesa e espanhola, das referidas bases de dados. Foram considerados os artigos nos últimos 10 anos, entre o período de 2012 a 2022. Os artigos usados fora do recorte temporal foram relevantes para embasar a importância do tema da pesquisa realizada. Após a seleção e leitura dos artigos os critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos e os resultados obtidos analisados.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 RESULTADO E DISCUSSÃO

As plantas são verdadeiros tesouros de compostos bioativos, e as substâncias orgânicas derivadas de fontes naturais têm sido amplamente exploradas no tratamento de diversas doenças. Surpreendentemente, cerca de 28% dos medicamentos disponíveis no mercado farmacêutico têm origem natural, ressaltando a importância dessa fonte no estudo e desenvolvimento de novas terapias medicamentosas (BRANDÃO et al., 2010). No contexto do câncer, as lignanas emergem como um grupo de compostos bioativos extremamente promissores, com estudos demonstrando sua notável citotoxicidade frente a várias linhagens de células tumorais. Essas substâncias surgem como candidatas viáveis para o desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos. Além disso, é importante salientar que as lignanas exibem uma diversidade estrutural notável, e sua atividade antitumoral pode ser influenciada tanto pela sua estrutura quanto pelos grupos funcionais presentes, conferindo-lhes um potencial ainda mais intrigante no combate ao câncer. Diversos estudos tem sido realizados para investigar o efeito das lignanas em diferentes tipos de células tumorais e os resultados são promissores. Tais descobertas destacam seu potencial como alternativas eficazes e menos tóxicas aos tratamentos convencionais de câncer.

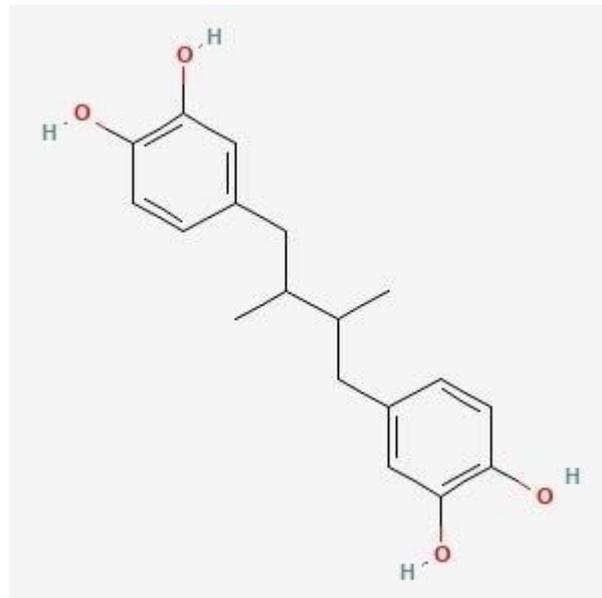
2.1.1 Derivado de Dibenzilbutano

O ácido nordihidroguaiarético (NDGA) representado na Figura 3 é uma lignana encontrada na espécie *Larrea tridentata*, que pertence à família Zygophyllaceae, o nome tridentada faz referência a sua folha de três dentes. A planta também é conhecida como “arbusto de creosoto”, “chaparral”, e “governadora”. Esta espécie é encontrada nas regiões desérticas do México e Estados Unidos, e espécies semelhantes são encontradas em zonas áridas da Argentina e Bolívia (ARTEGA et al, 2005, MANDA et al, 2020).

Segundo Manda e colaboradores (2020) o ácido nordihidroguaiarético apresenta dois anéis de catecol em sua estrutura que promove uma potente ação antioxidante que sequestra as espécies de oxigênio reativo, isto explica em parte sua ação terapêutica.

A inflamação associada ao tumor é mediada por citocinas, quimiocinas, fator de crescimento e espécies reativas de oxigênio (EROS) que são liberados por praticamente todas as células do nicho tumoral. A inflamação pode impulsionar a progressão do tumor aumentando as taxas de mutação e a sobrevivência das células mutantes (MANDA et al., 2015).

Figura 3: Estrutura da lignana Ácido nordihidroguaiarético



Fonte: PUBCHEM (2023)

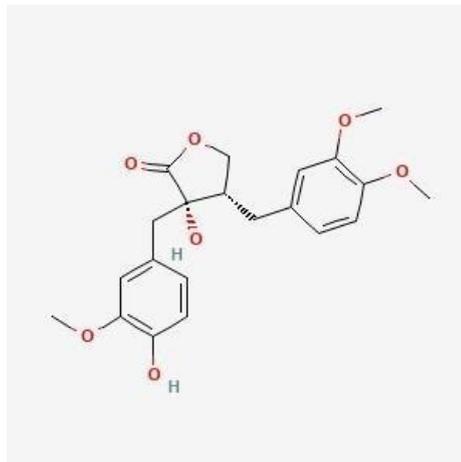
O NDGA dispõe de uma natureza eliminadora de EROS o que diminui os efeitos pró-oxidantes da inflamação. Além disso também inibe a atividade das lipoxigenases, levando a redução dos hidroperóxidos lipídicos que levam ao estresse oxidativo ao se decompor em radicais livres (MASHIMA; OKUYAMA, 2015).

O ácido nordihidroguaiarético é aprovado para tratamento tópico de ceratoses actínicas, que são crescimentos pré-cancerosos de pele. De acordo com a Denominação Comum Brasileira (DCB) é nomeado como Masoprocol e comercialmente nomeado como Actinex®. O masoprocol reduz a susceptibilidade das células tumorais ao inibir a ativação do receptor do fator de crescimento da insulina (IGF -1R) e do receptor HER2, envolvidos na proliferação celular (LU *et al*, 2010). O masoprocol se encontra em estudos de fase II avaliando sua eficácia em pacientes com câncer de próstata recorrente não metastático (FRIEDLANDER *et al*, 2012).

2.1.2 Derivados de Butironolactona

A traquelogenina representada na Figura 4 é uma lignana do tipo dibenzilbutironolactona, isolada dos caules de *Cobretum fruticosum* e partes aéreas de *Ipomoea cairica*. A espécie *Cobretum fruticosum* é uma planta da família combretaceae popularmente conhecida como “flor-de-fogo”, “escovinha” ou “escova de macaco alaranjada”, e é nativa da América do Sul. Já a *Ipomoea cairica* é uma espécie pertencente a família convolvulaceae, também chamada de “glória da manhã”, é uma trepadeira de origem da América do Sul, especialmente no Brasil.

Figura: 4 Estrutura da lignana (-) Traquelogenina



Fonte: PUBCHEM (2023).

De acordo com Moura e colaboradores (2018) um estudo *in vitro* foi realizado com células tumorais e não tumorais para avaliar o potencial citotóxico desta lignana. A traquelogenina foi testada em células cancerígenas HL-60 (pró-leucemia mielocítica), OVCAR-8 (ovárica), HCT-116, HCT-8 (côlon), PC-3 (próstata) e SF-295 (cérebro). Como resultado a (-) traquelogenina exibiu atividade antiproliferativa contra todas as linhagens de células tumorais testadas mostrando seletividade para essas células (MOURA *et al*, 2018).

A lignana induziu alterações morfológicas nas células tumorais, com intensa vacuolização citoplasmática. A vacuolização celular é uma das várias características que indicam o processo de autofagia. Desta forma a (-) traquelogenina induziu persistentemente a morte celular autofágica. Entretanto a lignana não mostrou toxicidade para células não tumorais.

Outra lignana derivada de Butironolactona é a arctigenina (Figura 5). Esta lignana é isolada de plantas da espécie *Arctium lappa*, *Ipomoea cairica*, *Saussurea medusa*, *Fersythia suspensa*, *Torreya nucifera* e *Centaurea diluta* (CHO *et al*, 2002). Cada espécie faz parte respectivamente das famílias Asteraceae, Convolvulaceae, Asteraceae, Oleaceae, e Cephalotaxaceae. Estudos *in vitro* demonstraram que a arctigenina exerce efeitos antitumorais através de vias de sinalização e mecanismos moleculares. (CHO *et al*, 2002).

O estudo observou que a lignana isolada das partes aéreas de *Centaurea diluta* possui efeitos citotóxicos moderados em linhagens de células tumorais de melanoma e glioma com IC₅₀ de 33 µM e 28 µM, respectivamente (ZATER *et al*, 2016). A arctigenina também se mostrou eficaz no tratamento de câncer colorretal associado a colite. A colite ulcerativa é uma doença inflamatória intestinal, e devido as constantes inflamações e lesões na mucosa os pacientes com colite são mais propensos a desenvolver câncer colorretal. Segundo Qiao e colaboradores o estudo *in vitro* demonstrou que a administração oral de arctigenina reduziu a tumorigênese associada a colite em camundongos.

A avaliação do cólon de camundongos mostrou que a arctigenina diminui o número de tumores e a carga tumoral média, resultando em tumores menores (QIAO *et al*, 2020). O efeito anticancerígeno da arctigenina está ligado com a inibição da secreção da citocina pró-inflamatória IL-1β que participa da ativação do sistema imune e facilita a perpetuação da colite e consequente progressão para o câncer de colorretal.

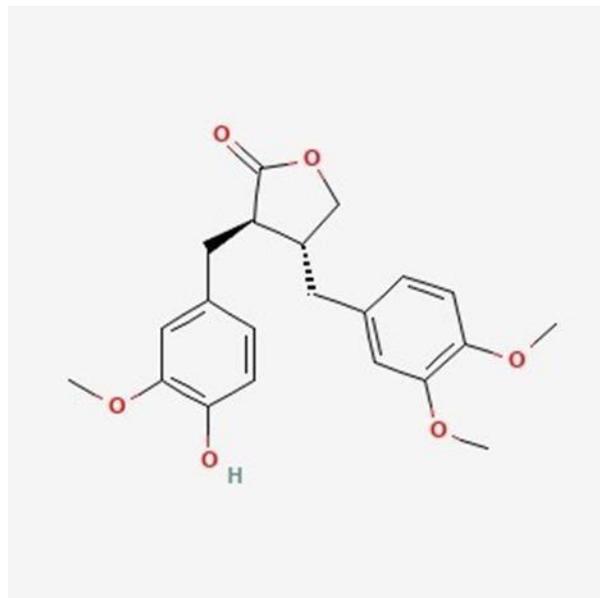
Um estudo de ensaio clínico de fase 1 foi realizado em pacientes com câncer pancreático refratário à gencitabina para avaliar a eficácia antitumoral da arctigenina. O ensaio foi realizado utilizando um extrato enriquecido com arctigenina isolada do fruto de *Arctium iappa*. Os resultados mostraram alta biodisponibilidade após administração oral, bom perfil de segurança e respostas promissoras de atividade antitumoral clínica (FUJIOKA *et al*, 2018).

Em células de câncer de mama ER-positivo a arctigenina inibiu a proliferação celular através da degradação de ciclina D1. A ciclina D1 é uma proteína que atua no ciclo celular acelerando a fase G1 e é descrita como um oncogene (MAAHS *et al*, 2007). O aumento da ciclina D1 está relacionado com a desregulação celular e a

gênese do tumor. Em testes *in vitro* a arctigenina diminuiu os níveis de ciclina D1 através do aumento de sua degradação e supressão de sua expressão (ZHU et al., 2020).

A angiogênese é a formação de novos vasos sanguíneos e é considerada uma etapa essencial para a progressão do tumor, sendo assim fármacos que atuam impedindo a angiogênese são considerados como tratamentos promissores contra o câncer. Entretanto algumas células tumorais são capazes de sobreviver com um suprimento sanguíneo extremamente pobre, como por exemplo as células tumorais do câncer pancreático. Segundo Awale e colaboradores (2014) a eliminação da tolerância das células cancerígenas à falta de nutrição pode permitir uma nova abordagem bioquímica conhecida como anti-austeridade. O estudo realizado *in vitro* com células de câncer pancreático PANC-1 em meio privado de nutrientes mostrou citotoxicidade de acordo com a configuração da estrutura molecular. A tolerância à falta de nutrientes foi relatada como sendo eliminada por (-) arctigenina que possui a configuração 2 R-3 R (AWALE *et al*, 2014).

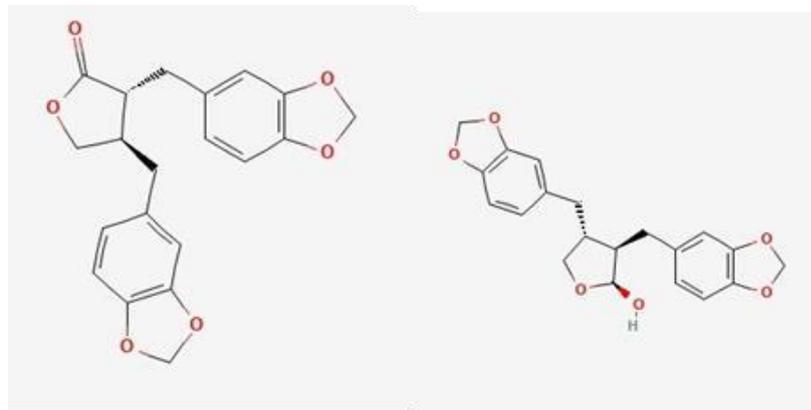
Figura 5: Estrutura da lignana (-) Arctigenina



Fonte: PUBCHEM (2023).

As lignanas butironolactonas hinokinina e cubebina (Figura 6) foram isoladas e identificadas na espécie *Cinnamomum* que pertence à família Lauraceae, amplamente distribuída nas regiões do sul e leste da Ásia. A citotoxicidade *in vitro* de ambas as lignanas foi avaliada em células de leucemia humana HL-60 e U937, com respectivos valores de IC₅₀ de 10,4 µM e 10,5 µM (ADFA *et al*, 2016). De acordo com as observações morfológicas as ações citotóxicas foram mediadas por apoptoses, conferindo uma atividade antileucêmica.

Figura 6: Estrutura das lignanas Hinokinina e Cubebina respectivamente



Fonte: PUBCHEM (2023).

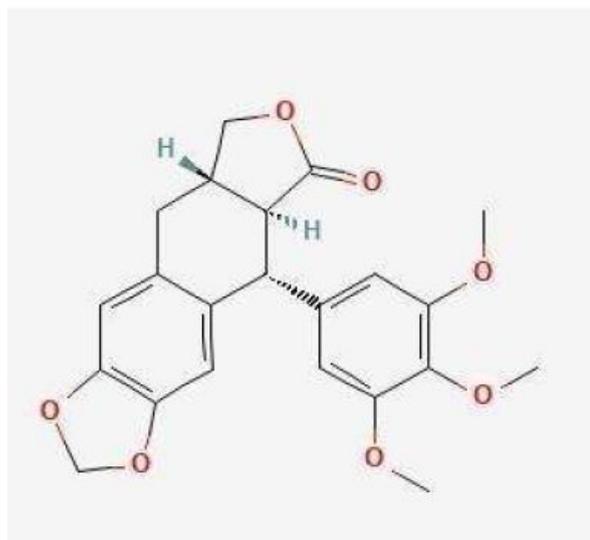
A lignana hinokinina também foi isolada na espécie *Picnanthus angolensis* da família Myristicaceae foi avaliada quanto ao seu potencial de induzir a apoptose em células HUH-7 de hepatoma humano. O estudo *in vitro* realizou ensaios de avaliação morfológica de apoptose, viabilidade celular e análise enzimática da atividade de caspases. A lignana se mostrou um composto promissor induzindo fortemente a apoptose pois desenvolveu alterações morfológicas com alteração de cromatina e formação de corpos apoptóticos. Ensaio de atividade do tipo caspase-3 confirmamos dados morfológicos, a lignana induziu aumentos de 2,4 e 2,5 vezes nas células apoptóticas em comparação com os controles (MANSOOR *et al*, 2012).

A atividade citotóxica *in vitro* com a (-) cubebina foi investigada utilizando células tumorais de adenocarcinoma de pulmão, carcinoma nasofaríngeo, leucemia mieloide crônica, carcinoma cervical e carcinoma do cólon. Como resultado a (-) cubebina apresentou atividade contra as linhagens celulares de adenocarcinoma de pulmão, carcinoma nasofaríngeo e leucemia mieloide crônica com valor de IC₅₀ inferior a 9 µM (PISSURNO; LAURENTIZ, 2017).

2.1.3 Derivado de Ariltetrahidronaftalenos

A lignana desoxy podofilotoxina (DPPT) representada na Figura 7 é extraída e isolada de plantas da espécie *Podophyllum peltatum*, *Podophyllum pleianthum*, *Podophyllum emodi*, e *Diphylleia grayi*, que fazem parte da família Berberidaceae; *Anthriscus sylvestris* pertecente a família Apiaceae, e também das folhas da espécie *Cupressus macrocarpa*, conhecida como tuia-holandesa ou tuia-limão, uma árvore quebra-vento da família Cupressaceae. Em estudos *in vitro* a lignana desoxypodofilotoxina apresentou inibição do crescimento da linhagem celular do câncer de mama (MDA- MB-231) e câncer de pulmão (A549). Os valores de IC₅₀ em câncer de mama e câncer de pulmão foram respectivamente de 0,7 µM e 0,004 µM , o que é mais potente que a doxorrubicina com IC₅₀ de 0,6 µM e 0,05 µM (AL-SAYED *et al*, 2020).

Figura 7: Estrutura da desoxypodofilotoxina (DPPT)



Fonte: PUBCHEM (2023).

Outro estudo foi realizado para determinar a eficácia antitumoral *in vitro* da desoxypodofilotoxina em células de câncer de próstata humano (DU-145) e identificar o mecanismo de ação. Os dados revelaram que o DPPT reduziu acentuadamente a proliferação celular e ativou o nível de expressão da caspase-3 por um aumento na morte celular apoptótica em células DU-145 (HU *et al.*, 2016). As caspases são endoproteínas importantes para a regulação da homeostase através da apoptose. O estudo também relatou uma proeminente redução na expressão da proteína p-AKT e PTEN, e aumento da expressão da proteína p-53 e BAX. Desta forma estudo sugeriu o papel do DPPT como um novo candidato à quimioterápico para o câncer de próstata humano, que pode funcionar através da via de sinalização Akt/p53/Bax/PTEN (HU *et al.*, 2016).

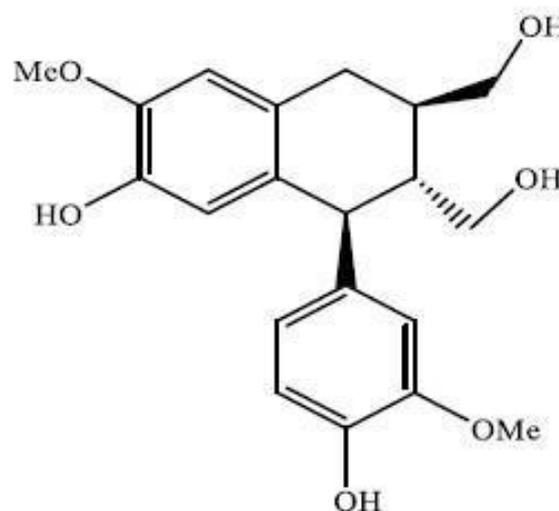
De acordo com Poeller e Schulze (2022) em células saudáveis a proteína Akt participa da regulação do metabolismo da glicose e síntese de ácidos graxos, esses programas metabólicos são aprimorados no câncer para apoiar a rápida divisão celular. A proteína p-53 e BAX (proteína x associada a bcl-2) são codificadas pelo gene que leva o mesmo nome p53, e é classificado como gene supressor tumoral. O papel da p-53 é verificar ocorrência de uma mutação na sequência do código genético durante o processo de divisão celular e caso exista a mitose é impedida, podendo levar a apoptose ou reparo através de proteínas especializadas. Já a proteína BAX atua como pró ou anti-apoptótico. O PTEN é um dos principais fatores de regulação no processo de reparo do DNA e sua expressão é aumentada para que participe do processo de desenvolvimento do câncer (NISHIMURA *et al*, 2013).

Os efeitos antitumorais da lignana foram avaliados no câncer gástrico *in vivo* e *in vitro*. O estudo realizado por WANG e colaboradores (2015) utilizou a linhagem celular de carcinoma gástrico humano SGC-7901 e camundongos para estabelecer o tumor de xenoenxerto. Como resultado a desoxy podofilotoxina revelou ter um potencial terapêutico no tratamento do câncer gástrico humano através da desestabilização dos microtúbulos e parada do ciclo celular na fase G2/M levando a apoptose. O estudo também demonstrou reduzir significativamente a densidade de microvasos em tumores derivados de xenoenxertos de células SGC-7901 (WANG *et al.*, 2015).

A desoxy podofilotoxina também se mostrou eficaz no tratamento contra linhagens celulares de glioblastoma U-87 MG e SF126. Segundo ZULCH (2013) o glioblastoma multiforme (GBM) representa o câncer mais agressivo e difícil de se tratar no mundo, representando aproximadamente 12-15% de todas as neoplasias intracranianas. O mecanismo de ação citotóxica foi a parada de G2 induzida por DPT em células de glioblastoma U-87 MG foi através de uma diminuição dos níveis de proteína total de Cdc2, ciclina B1 e Cdc25C (GUERRAM *et al*, 2015).

A lignana (+) - 5 methoxy-ciclooolivil (Figura 8) foi isolada da raiz de *Sanguisorba officinallis*, conhecida como grande burnet, e faz parte da família Rosaceae, uma planta nativa do hemisfério norte na Europa e norte da Ásia e da América do Norte. O composto isolado foi avaliado quanto a sua toxicidade em células de câncer de mama triplo negativo. O câncer de mama triplo negativo não apresenta receptores estrogênio, progesterona e não produzem proteína HER2 que promove o crescimento do tumor. Este tipo de câncer apresenta rápido crescimento e disseminação e pior prognóstico em comparação com os outros tipos de câncer de mama invasivo. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) a partir de 2006, o triplo-negativo começou a ser reconhecido pelos pesquisadores como grupo importante de pesquisa devido às opções limitadas de tratamento existentes. A lignana exibiu uma inibição moderada do crescimento das células do câncer de mama (MDA-MB231) com um valor de IC₅₀ de 15,76 µM (WANG *et al*, 2019)

Figura 8: Estrutura da lignana (+) -5 methoxy-ciclooolivil



Fonte: WANG *et al* (2019).

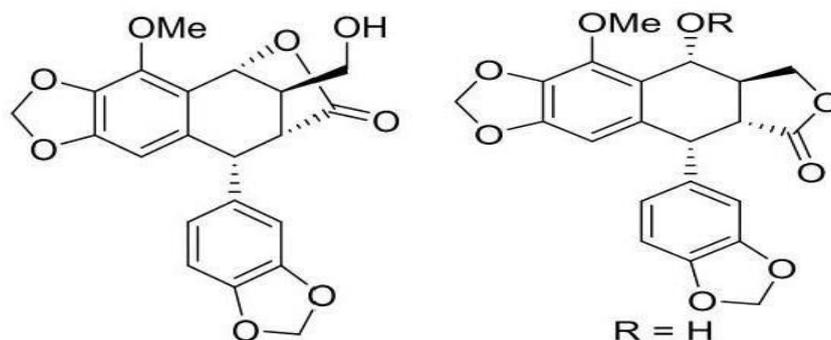
2.1.4 Derivados de arilnaftaleno

As lignanas cleistantoxina e neocleistantoxina (Figura 9) foram isoladas dos frutos de *Cleistanthus tonkinensis*, uma espécie pertencente a família Phyllanthaceae, essa espécie é encontrada no Sul da China e Vietnã. Os principais metabólitos bioativos das plantas do gênero *Cleistanthus* são as lignanas e os terpenóides (RAMESH *et al*, 2003).

A citotoxicidade das duas lignanas foi constatada durante um estudo realizado *in vitro* utilizando linhagem de células cancerígenas de hepatoma humano (Hep3B), carcinoma cervical humano (HeLa), câncer de mama (MCF7), câncer de pâncreas (PANC-1), e adenocarcinoma pulmonar (A549).

Os resultados mostraram que a lignana cleistantoxina foi o composto mais ativo exibindo citotoxicidade contra as linhagens de células testadas, entretanto mostrou ser menos citotóxico contra HeLa em comparação com as outras (NGUYEN *et al*, 2020). A lignana neocleistantoxina demonstrou menor toxicidade contra as células de hepatoma humano (Hep3B) em comparação contra as outras linhagens celular. Nguyen e colaboradores (2020) demonstraram pela primeira vez o efeito citotóxico das lignanas cleistantoxina e neocleistantoxina contra as linhagens celulares Hep3B, PANC-1 e A549.

Figura 9: Estrutura das lignanas Neocleistantoxina e Cleistantoxina



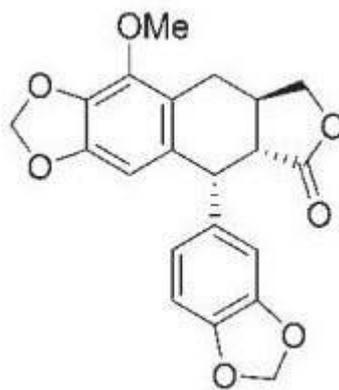
Fonte: NGUYEN *et al* (2020).

Em outro estudo realizado utilizando os frutos de *Cleistanthus indochinensis* uma nova lignana foi isolada e avaliada quanto ao seu efeito citotóxico. A Figura 10 mostra a lignana picroburseranin que demonstrou inibição do crescimento contra célula de câncer epidermico oral (KB). O carcinoma epidermóide constitui a neoplasia maligna mais comum da boca, afetando principalmente indivíduos com mais de 50 anos e representa mais de 90% dos casos de neoplasias malignas diagnosticadas na boca (LEMOS JUNIOR *et al*, 2013).

A picroburseranin mostrou uma forte atividade citotóxica com valor de IC₅₀ de

0,062 μM . Uma comparação dos valores de IC_{50} entre a cleistantoxina (0,022 μM) e picroburserarin 0,062 μM revelou que a presença do grupo OH em C-7 aumenta ligeiramente a atividade biológica (TRINH THI THANH *et al*, 2014). Desta forma o estudo revelou que a nova lignana isolada é um agente com potencial para o tratamento do câncer epidérmico oral com inibição de 73% da proliferação das células cancerígenas em uma concentração de 10 $\mu\text{g/mL}$.

Figura 10 : Estrutura da lignana picroburserarin



Fonte: TRINH THI THANH *et al* (2014).

2.1.5 Derivados de Furofuranos

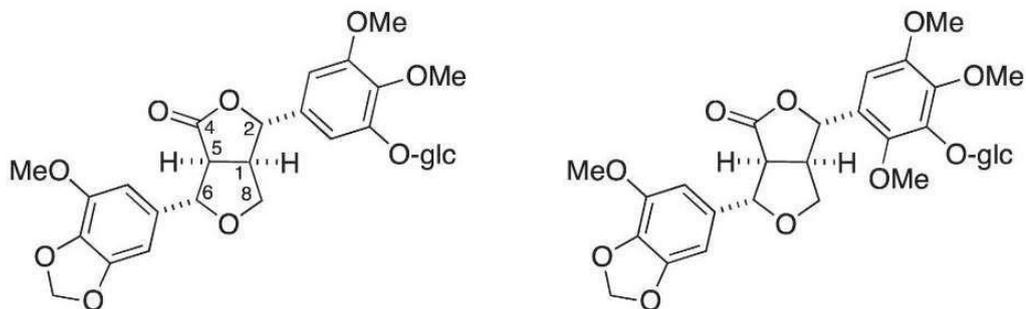
A Figura 11 representa as lignanas terminaloside L e terminaloside M isoladas da espécie *Terminalia citrina* que pertence à família Combretaceae, essa espécie é frequentemente encontrada nas regiões tropicais de Bangladesh, Mianmar e Índia. Plantas dessa espécie são utilizadas em várias partes do mundo devido às suas propriedades medicinais (MUHIT *et al*, 2016). Um estudo realizado com o extrato das folhas de *Terminalia citrina* determinou pela primeira vez a ocorrência de lignanas furofuranolactonas e sua atividade antiestrogênica em células cancerígenas. O estudo foi desenvolvido *in vitro* utilizando linhagem celular de câncer de mama responsível ao estrogênio (MCF-7 e T47D).

As células de câncer de mama que contêm receptores de estrogênio são chamadas ER+, seu crescimento é promovido através desse hormônio, e tem a

tendência de crescer mais lentamente quando comparado a um câncer receptor negativo. Os hormônios estão dentre os vários fatores indutores ou promotores da carcinogênese (HANDERSON; FEIGELSON 2000; SILVA *et al*, 2004). Segundo o Instituto Oncoguia o câncer de mama ER+ apresenta um melhor prognóstico, entretanto podem recidivar após o tratamento.

Para avaliar as propriedades antiestrogênicas de terminaloside L e terminaloside M as células foram estimuladas a se proliferarem com uma concentração de 10 pM de estrogênio (E2). Em uma concentração de 10 nM, terminaloside L suprimiu a proliferação de células T47D aumentada por E2 em 90%, enquanto terminaloside M mostrou 90% de atividade antiestrogênica contra células MCF-7 (MUHIT *et al.*, 2016). Baseado nos resultados obtidos o estudo sugere que os compostos possuem potencial para desenvolvimento de drogas antineoplásicas futuras.

Figura 11: Estrutura das lignanas terminaloside L e terminaloside M

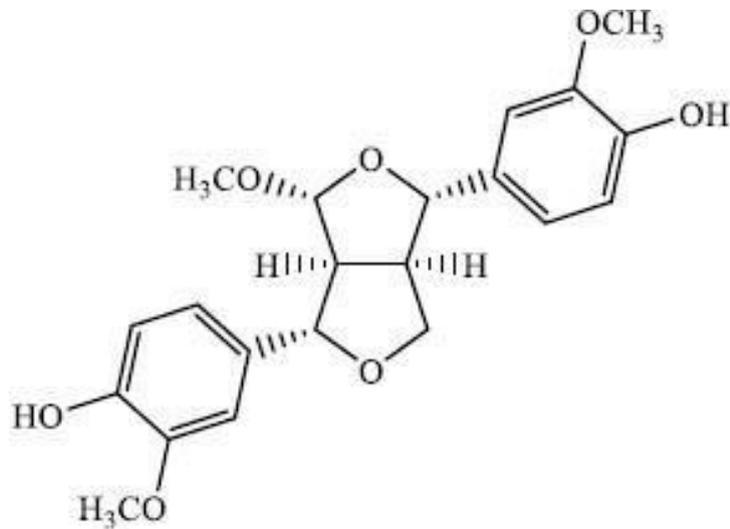


Fonte: MUHIT *et al* (2016)

A Figura 12 representa a lignana 9'-metoxipinoresinol isolada do extrato metanólico das folhas de *Calotropis gigantea*, que é conhecida como flor da coroa da família Apocinaceas. Essa espécie é nativa de Bangladesh, Indonésia, Vietnã, Malásia, Índia, China, Comboja, Sri Lanka, Paquistão, Nepal e Tailândia. Essa lignana exibiu potente citotoxicidade contra células de câncer pancreático humano (PANC-1). As células tratadas com 5 mM e 10 mM mostraram uma mudança significativa na morfologia celular com aumento na ruptura de organelas, enquanto as células controle se mantiveram intactas. Como resultado a lignana 9'-metoxipinoresinol possui citotoxicidade significativa contra a linhagem PANC-1 em DMEM com um valor de IC₅₀ de 3,7µM e inibe significativamente a formação de colônias de células (NGUYEN *et al.*, 2017).

O estudo relatou que o grupamento funcional metoxila na posição C-9 do anel contribuiu fortemente para aumentar a citotoxicidade contra a linhagem PANC-1.

Figura 12: Estrutura da lignana 9'-metoxipinoresinol



Fonte: NGUYEN *et al* (2017).

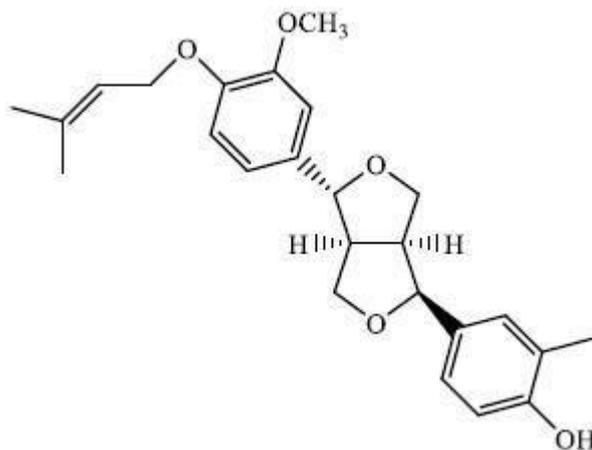
A lignana planispina A representada na Figura 13 foi isolada do extrato das folhas de *Zanthoxylum armatum* também conhecida por cinza espinhoso alado ou pimenta de vime, e pertence à família Rutaceae. Esta é uma espécie nativa do Paquistão, Sudeste da Ásia, Coréia e Japão. Um estudo realizado por Singh e colaboradores (2022) demonstrou a propriedade citotóxica deste lignana combinada com cisplatina. A cisplatina é um agente antineoplásico alquilante usado em diversos tipos de câncer e elimina especificamente a maioria das células cancerígenas inicialmente no estágio inicial do tratamento. Entretanto eventualmente se torna ineficaz com tumores resistentes à cisplatina, causando efeitos colaterais genéticos fisiológicos (BALCH *et al*, 2004).

O estudo verificou-se que a planispina A inibe a proliferação de células cancerígenas de maneira dependente da dose e sensibiliza as células cancerígenas à morte celular apoptótica, de maneira dependente de caspases (SINGH *et al*, 2022). A planispina em associação com a cisplatina levou a morte celular através da parada

da fase S no ciclo celular e inibição da expressão ciclina D1. A lignana também inibiu a via de anemia de Fanconi. A mutação dos genes envolvidos na patogênese de AF altera as vias de resposta que reparam o DNA, aumentando a suscetibilidade ao desenvolvimento de tumores sólidos ou hematológicos (KIM et al., 2012; D'ANDREA et al, 2013). O estudo mostrou que a planispina A inibiu a proliferação celular de maneira dose-dependente, e o IC 50 foi de 21,64 μM , que foi ainda mais reduzido para 3,9 μM quando combinado com cisplatina (SINGH et al, 2022). Sendo assim a lignana é um possível agente para tratamentos de câncer com terapia combinada.

A planispina A isolada das raízes da espécie *Zanthoxylum planispinum* também se mostrou eficaz em um estudo *in vitro* contra células de leucemia promielocíticas humana (HL-60) e carcinoma de próstata humano (PC-3). Os valores obtidos de IC₅₀ foram de 9,93 e 33,62 $\mu\text{g}/\text{mL}$ respectivamente, comprovando assim seu forte potencial citotóxico (SU, GUANG-YAO, et al, 2015).

Figura 13: Estrutura de Planispina A

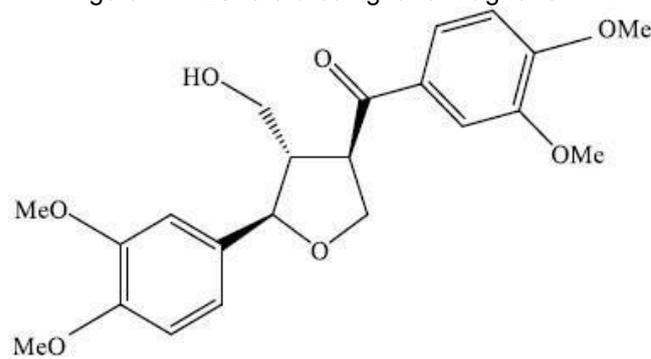


Fonte: SU, SU, GUANG-YAO, et al 2015)

2.1.6 Derivados de Epoxilignanas

Um estudo *in vitro* realizado com o extrato dos caules de *Mitrephora sirikitiae* permitiu o isolamento da lignana Magnone A (Figura 14), um composto bioativo contra o câncer. A espécie *Mitrephora sirikitiae* faz parte da família Annonaceae, amplamente distribuída no Norte da Ásia, Sudeste Asiático, China, Filipinas e Sul da Índia.

Figura 14: Estrutura da lignana Magnone A



Fonte: ANANTACHOKE *et al* (2020).

A lignana magnona A foi testada em células tumorais de leucemia linfocítica murina (P-388), carcinoma epidermoide oral humano (KB), carcinoma de cólon humano (Col-2 e HT- 29), câncer de mama humano (MCF-7), carcinoma de pulmão humano (Lu-1 e A549), glioma de rato (ASK) e célula renal embrionária humana não cancerosa (HEK-293).

O composto apresentou citotoxicidade específica contra células tumorais de leucemia linfocítica (P- 388) e câncer de mama (MCF-7), apresentando valores de IC₅₀ de 8,96 e 4,40 mM, respectivamente. (ANANTACHOKE *et al*, 2020).

Os resultados obtidos evidenciam que a lignana apresenta propriedades anticancerígenas promissoras, especialmente contra células de câncer de mama e leucemia linfocítica. Além de inibir o crescimento dessas células cancerígenas, observou-se que a lignana não exerce efeito tóxico significativo sobre as células não cancerígenas. Essas descobertas ressaltam o potencial terapêutico da lignana como um agente eficaz no combate ao câncer, destacando sua seletividade e baixa toxicidade.

De acordo com os resultados foram analisados 22 artigos científicos selecionados, onde foram identificados a presença de 15 tipos distintos de lignanas com atividade antitumoral relatada. Dessas lignanas, somente 4 tiveram informações disponíveis sobre a relação entre a estrutura química e sua atividade terapêutica contra tumores. Os resultados obtidos com as lignanas estudadas indicam que diferentes características estruturais estão associadas à atividade terapêutica dessas substâncias. Os anéis de catecol conferem ação antioxidante ao ácido nordihidroguaiarético (NDGA), a configuração 2R-3R na arctigenina está relacionada à citotoxicidade contra células de câncer pancreático, o grupo hidroxila (OH) em C7 aumenta a atividade antitumoral da cleinstantoxina, e a metoxila na posição C9 do anel contribui para a citotoxicidade contra células de câncer pancreático do 9'-metoxipinoresinol.

Essas descobertas fornecem informações importantes sobre a relação entre a estrutura química das lignanas citotóxicas e sua atividade terapêutica, contribuindo para o avanço do conhecimento nessa área de pesquisa.

Além disso, foi identificada a distribuição das lignanas antitumorais entre diferentes famílias de plantas. Entre as famílias investigadas, destaco as seguintes: Zygophyllaceae, Combretaceae, Convolvulaceae, Asteraceae, Oleaceae, Cephalotaxaceae, Lauraceae, Myristicaceae, Berberidaceae, Apiaceae, Cupressaceae, Rosaceae, Phyllanthaceae, Apocynaceae, Rutaceae e Annonaceae.

Essas famílias foram identificadas como ricas em plantas contendo lignanas com potencial antitumoral, o que sugere uma possível concentração desses compostos nessas espécies. Contudo, é importante destacar que o conhecimento sobre a relação entre a estrutura química das lignanas e sua atividade antitumoral ainda é limitado. Apenas um número reduzido de lignanas teve estudos dedicados à investigação dessa relação. Portanto, há um campo fértil para pesquisas futuras que explorem mais a fundo essa conexão e ampliem nosso entendimento sobre as propriedades terapêuticas das lignanas.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por fim, esses resultados reforçam a importância das lignanas como potenciais agentes antitumorais e fornecem um panorama das famílias de plantas onde esses compostos são encontrados com maior frequência. Essas descobertas têm o potencial de direcionar futuras investigações e contribuir para o desenvolvimento de terapias mais eficazes no combate ao câncer. |

A obtenção de mais informações sobre as lignanas antitumorais pode direcionar pesquisas adicionais no sentido de identificar mecanismos de ação específicos, elucidar os alvos moleculares envolvidos e compreender melhor a interação desses compostos com as células tumorais. Além disso, estudos clínicos são necessários para avaliar a eficácia e a segurança das lignanas em pacientes com câncer. Ao explorar as famílias de plantas ricas em lignanas antitumorais, podemos direcionar esforços para a busca de novas fontes desses compostos e, assim, expandir a diversidade de moléculas disponíveis para o desenvolvimento de novos fármacos.

REFERÊNCIAS

ADFA, Morina, *et al.* “**Antileukemic Activity of Lignans and Phenylpropanoids of Cinnamomum Parthenoxylon**”. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 26, no 3, fevereiro de 2016, p. 761–64. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.12.096>

AHMAD, Rizwan, *et al.* “**Papel das plantas islâmicas e árabes tradicionais na terapia do câncer**”. *Jornal de Medicina Tradicional e Complementar*, vol. 7, n o 2, abril de 2017, p. 195–204. ScienceDirect , <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.05.002>.

ALBERT, Bruce, *et al.* **Biologia Molecular da célula**. 6 edição. Porto alegre.: Artmed, 2017.

Al-SAYED, Eman, *et al.* “**Cytotoxic and Anti-Inflammatory Effects of Lignans and Diterpenes from Cupressus Macrocarpa**”. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 30, no 10, maio de 2020, p. 127. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127127>.

ANANTACHOKE, Natthinee, *et al.* “**Cytotoxic Compounds from the Leaves and Stems of the Endemic Thai Plant Mitrephora Sirikitiae**”. *Pharmaceutical Biology*, vol. 58, n 1, dezembro de 2020, p. 490–97. <https://doi.org/10.1080/13880209.2020.1765813>.

ARTEGA, Silvia, *et al.* “**Larrea Tridentata (Creosote Bush), uma planta abundante dos desertos mexicanos e americanos e seu metabólito Nordihydroguaiaretic Acid**”. *Journal of Ethnopharmacology* , vol. 98, n o 3, abril de 2005, p. 231–39. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.02.002>.

AWALE, Suresh, *et al.* “**Antiausterity Activity of Arctigenin Enantiomers: Importance of (2 R ,3 R) -Absolute Configuration**”. *Natural Product Communications*, vol. 9, no 1, janeiro de 2014. <https://doi.org/10.1177/1934578X1400900123>.

AWALE, Suresh, Jie Lu, *et al.* “**Identification of Arctigenin as an Antitumor Agent Having the Ability to Eliminate the Tolerance of Cancer Cells to Nutrient Starvation**”. *Cancer Research*, vol. 66, n 3, fevereiro de 2006, p. 1751 <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3143>.

BAKER, David. “**Lignanans**”. *Moléculas*, vol. 24, n.º 7, janeiro de 2019, p. 1424. [www.mdpi.com , https://doi.org/10.3390/molecules24071424](https://doi.org/10.3390/molecules24071424).

BALCH, Curtis, *et al.* “**The Epigenetics of Ovarian Cancer Drug Resistance and Resensitization**”. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 191, n 5, novembro de 2004, p. 1552–72. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.05.025>

BOLUDA, Carlos J., *et al.* “**Lignanos (1): estructura y funciones en las plantas**”. *Rev. fitoter*, vol. 5, n 1, junho de 2005, p. 55–68. <https://ibecs.isciii.es/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=IBECS&lang=e&nextAction=Ink&exprSearch=051237&indexSearch=ID>.

BONASSA, E.M.A. **Enfermagem em terapêutica oncológica**. 2ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2012.

BRANDÃO, Hugo N., *et al.* “**Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas**”. *Química Nova*, vol. 33, 2010, p. 1359–69. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000600026>.

CHO, Min Kyung, *et al.* “**Potent Inhibition of Lipopolysaccharide-Inducible Nitric Oxide Synthase Expression by Dibenzylbutyrolactone Lignans through Inhibition of I-KB α Phosphorylation and of P65 Nuclear Translocation in Macrophages**”. *International Immunopharmacology*, vol. 2, no 1, janeiro de 2002, p. 105–16. [https://doi.org/10.1016/S1567-5769\(01\)00153-9](https://doi.org/10.1016/S1567-5769(01)00153-9).

COSTA, Juliana Rocha. **Análise da expressão da proteína PTEN em carcinoma papilar de tireoide**. agosto de 2012. repositorio.ufmg.br, <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/BUOS-AQ3PQK>.

COLAK, Selcuk ; DIJKE, Peter Ten. “**Direcionando a sinalização de TGF- β no câncer**”. *Tendências em Câncer*, vol. 3, n.º 1, janeiro de 2017, p. 56–71. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.11.008>

CUI, Qinghua, *et al.* “**Lignans e seus derivados de plantas como antivirais**”. *Molecules* (Basel, Suíça), vol. 25, n.º 1, janeiro de 2020, p. E183. PubMed , <https://doi.org/10.3390/molecules25010183>.

D’ANDREA, Alan D. “**The Fanconi Anemia/BRCA Signaling Pathway: Disruption in Cisplatin-Sensitive Ovarian Cancers**”. *Cell Cycle*, vol. 2, n 4, julho de 2003, p. 289–91. <https://doi.org/10.4161/cc.2.4.413>.

FARIA, Mário Henrique Girão, *et al.* “**Expressão das proteínas BCL-2 e BAX em tumores astrocíticos humanos**”. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, vol. 42, agosto de 2006, p. 271–78. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442006000400008>.

FUJIOKA, Rumi, *et al.* “**Change in Plasma Lactate Concentration during Arctigenin Administration in a Phase I Clinical Trial in Patients with Gemcitabine-Refractory Pancreatic Cancer**”. *PLOS ONE*, organizado por Amir Ahmad, vol. 13, junho de 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198219>.

FREZZA, Cláudio, *et al.* “**Nor-Lignans: Ocorrência em Plantas e Atividades Biológicas-Uma Revisão**”. *Molecules (Basel, Suíça)*, vol. 25, n.º 1, janeiro de 2020, p. 197. PubMed, <https://doi.org/10.3390/molecules25010197>

FRIEDLANCER, Terence W., *et al.* “**Um estudo de fase II da inibição do receptor do fator de crescimento semelhante à insulina com ácido Nordihidroguaiarético em homens com câncer de próstata não metastático sensível a hormônios**”. *Relatórios de Oncologia*, vol. 27, n.º 1, janeiro de 2012, p. 3–9. PubMed, <https://doi.org/10.3892/or.2011.1487>

GUAN, Xiangming. “**Cancer Metastases: Challenges and Opportunities**”. *Pharmaceutica Sinica. B*, vol. 5, n 5, setembro de 2015, p. 402–18. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.07.005>.

GUERRAM, Mounia, *et al.* “**Efeitos antineoplásicos da desoxipodofilotoxina, um potente agente citotóxico de origem vegetal, em células Glioblastoma U-87 MG e SF126**”. *Pharmacological Reports*, vol. 67, n 2, abril de 2015, p. 245-52. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.10.003>.

HAJDU, Steven I. “**2000 Anos de Quimioterapia de Tumores**”. *Câncer*, vol. 103, n 6, março de 2005, p. 1097–102. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1002/cncr.20908>

HENDERSON, B. E.; H. S. Feigelson. “**Hormonal Carcinogenesis**”. *Carcinogenesis*, vol. 21, no 3, março de 2000, p. 427–33. <https://doi.org/10.1093/carcin/21.3.427>.

HIROTA, Silvio K., *et al.* “**Carcinoma epidermóide oral em paciente jovem: relato de caso e revisão da literatura**”. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, vol. 81, junho de 2006, p. 251–54. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962006000300007>.

HU, Sheng, *et al.* **“O efeito anticancerígeno da desoxipodofilotoxina induz a apoptose de células cancerígenas da próstata humana”**. *Oncology Letters*, vol. 12, n 4, outubro de 2016, p. 2918–23. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4943>.

KASTENHUBER, Edward R., SCOTT, W. Lowe. **“Colocando P53 em Contexto”**. *Celular*, vol. 170, n 6, setembro de 2017, p. 1062–78. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.028>.

KAEMMER, Courtney A., *et al.* **“Desenvolvimento e comparação de novos modelos de camundongos bioluminescentes de metástase de neoplasia neuroendócrina pancreática”**. *Relatórios Científicos*, vol. 11, maio de 2021, p. 10252. PubMed Central, <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89866-1>.

KATZUNG, Bertram G; TREVOR, Anthony J. **Farmacologia básica e clínica**. 13 edição. Porto Alegre: Artmed.2017.

KIM, Hyungjin; Alan D. D’Andrea. **“Regulation of DNA Cross-Link Repair by the Fanconi Anemia/BRCA Pathway”**. *Genes & Development*, vol. 26, n 13, julho de 2012, p. 1393–408. <https://doi.org/10.1101/gad.195248.112>

LEMOS JUNIOR, Celso Augusto, *et al.* **“Câncer de boca baseado em evidências científicas”**. *Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas*, vol. 67, no 3, 2013, p.178–86.

http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0004-52762013000300002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt.

LIU, Kai, *et al.* **“O papel do CDC25C na regulação do ciclo celular e na terapia clínica do câncer: uma revisão sistemática”**. *Cancer Cell International*, vol. 20, n 1, junho de 2020, p. 213. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01304-w>.

LÓPEZ-SOTO, Alejandro, *et al.* **“Controle de Metástase por Células NK”**. *Célula de Câncer*, vol. 32, n o 2, agosto de 2017, p. 135–54. PubMed, <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.06.009>.

LU, Jian-Ming, *et al.* **“Mecanismos moleculares e aplicações clínicas do ácido Nordihidroguaiarético (NDGA) e seus derivados: uma atualização”**. *Monitor de Ciências Médicas: Jornal Médico Internacional de Pesquisa Experimental e Clínica*, vol. 16, n 5, maio de 2010, p. RA93-100.

MAAHS, Gerson Schulz, *et al.* “**Expressão de ciclina D1 e presença de metástase cervical de carcinoma epidermóide de boca**”. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, vol. 73, fevereiro de 2007, p. 93–100. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992007000100015>.

MALZYNER, Artur, CAPONERO, Ricardo. **Câncer e prevenção**. São Paulo: Mq editores.2013

MANDA, Gina, *et al.* “**Ácido Nordihidroguaiarético: Da Fitoterapia ao Desenvolvimento Clínico para Câncer e Doenças Crônicas**”. Fronteiras em Farmacologia, vol. 11, fevereiro de 2020, p. 151. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00151>.

MANDA, Gina, *et al.* “**The Redox Biology Network in Cancer Pathophysiology and Therapeutics**”. Redox Biology, vol. 5, agosto de 2015, p. 347–57. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.06.014>.

MANSOOR, Tayyab A., *et al.* “**Dibenzylbutane- and Butyrolactone-Type Lignans as Apoptosis Inducers in Human Hepatoma HuH-7 Cells**”. Phytotherapy Research: PTR, vol. 26, n5, maio de 2012, p. 692-96 <https://doi.org/10.1002/ptr.3629>.

MASHIMA, Ryuichi ; OKUYAMA, Torayuki. “**O Papel das Lipoxigenases na Fisiopatologia; Novas Percepções e Perspectivas Futuras**”. Redox Biology , vol. 6, dezembro de 2015, p. 297–310. PubMed , <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.08.006>

MELLO JUNIOR, Leônidas João de. “**Silenciamento dos genes antiapoptóticos BCL-2 e BCL-xL por RNA de interferência carregado por nanopartículas híbridas em câncer de mama**”. Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Bioquímica, Florianópolis, 2017.

MILLER, Kimberly D., *et al.* “**Estatísticas de Tratamento e Sobrevida do Câncer, 2019**”. CA: A Cancer Journal for Clinicians, vol. 69, n 5, setembro de 2019, p. 363–85. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3322/caac.21565>

MOURA, A. F., *et al.* “**In Vitro Antitumor Effect of a Lignan Isolated from Combretum Fruticosum, Trachelogenin, in HCT-116 Human Colon Cancer Cells**”. Toxicology in Vitro, vol. 47, março de 2018, p. 129–36. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.11.014>.

MOSS, GP “**Nomenclatura de Lignans e Neolignans (Recomendações IUPAC 2000)**”. Química Pura e Aplicada, vol. 72, n.º 8, janeiro de 2000, p. 1493-523. www.degruyter.com, <https://doi.org/10.1351/pac200072081493>.

MUHIT, Md Abdul, *et al.* “**Five Furofuranone Lignan Glucosides from Terminalia Citrina Inhibit in Vitro E2-Enhanced Breast Cancer Cell Proliferation**”. Fitoterapia, vol. 113, setembro de 2016, p. 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.07.004>.

MUHIT, Md. Abdul, *et al.* “**Furofuran Lignan Glucosides with Estrogen-Inhibitory Properties from the Bangladeshi Medicinal Plant Terminalia Citrina**”. Journal of Natural Products, vol. 79, n 5, maio de 2016, p. 1298–307. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b01042>.

NEWMAN, David J; GORDON M. Cragg. “**Produtos Naturais como Fontes de Novos Fármacos nas Quase Quatro Décadas de 01/1981 a 09/2019**”. Journal of Natural Products , vol. 83, n ° 3, março de 2020, p. 770-803. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>.

NGUYEN, Lam Hong, *et al.* “**Lignanas citotóxicas de frutos de Cleistanthus Tonkinensis**”. Fitoterapia, vol. 140, janeiro de 2020, p. 104432. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.104432>.

NGUYEN, Khang D. H., *et al.* “**Phytochemical and Cytotoxic Studies on the Leaves of Calotropis Gigantea**”. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 27, no 13, julho de 2017, p. 2902–06. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.04.087>.

NISHIMURA, Reiki, *et al.* “**Avaliação da perda de PTEN e mutações de PIK3CA e sua correlação com a eficácia do tratamento com trastuzumabe no câncer de mama metastático HER2-positivo: um estudo retrospectivo (KBC-SG 1001)**”. Oncologia Molecular e Clínica, vol. 1, n.º 1, janeiro de 2013, p. 47–52. <https://doi.org/10.3892/mco.2012.10>.

ONCOGUIA, Instituto. “**Câncer de Mama Receptor de Hormônio**”. Instituto Oncoguia, <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/cancer-de-mama-receptor-de-hormonio/10879/264/>. Acessado 20 de setembro de 2022.

PAN, Jian-Yu, *et al.* “**Uma atualização sobre lignanas: produtos naturais e síntese**”. Relatórios de produtos naturais, vol. 26, n ° 10, 2009, pág. 1251. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1039/b910940d>

PISSURNO, Ana Paula, da Rocha; LAURENTIZ, Rosângela, da Silva. **“Cubebina: Uma Pequena Molécula com Grande Potencial”**. Revista Virtual de Química, vol. 9, n 2, 2017, p. 656–71. <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20170039>.

PLESCA, M., et al. **“Evolução da mastectomia radical no câncer de mama”**. Jornal de Medicina e Vida, vol. 9, n.º 2, 2016, pág. 183–86. PubMed Central, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4863512/>

POELLER, Philipp; SCHULZE, Almut. **“Proteína Akt aumenta o metabolismo do câncer através de um ataque em duas frentes”**. Natureza, vol. 608, n 7921, agosto de 2022, p. 43–44. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-0160>

PubChem. PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acessado 29 de dezembro de 2022.

PUIG, L. **“Metotrexato: novidades terapêuticas”**. Actas Dermo-Sifiliográficas, vol. 105, n 6, julho de 2014, p. 583–89. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.ad.2012.11.017>.

QIAO, Simiao, et al. **“Arctigenin Disrupts NLRP3 Inflammasome Assembly in Colonic Macrophages via Downregulating Fatty Acid Oxidation to Prevent Colitis-Associated Cancer”**. Cancer Letters, vol. 491, outubro de 2020, p. 162–79. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.08.033>.

RAMESH, Chimmani, et al. **“Ari-naftalida Lignans de Cleistanthus Collinus”**. Boletim Químico e Farmacêutico, vol. 51, n 11, novembro de 2003, p. 1299–300. <https://doi.org/10.1248/cpb.51.1299>.

RATES, smk. **“Promoção do uso racional de fitoterápicos: Uma abordagem no ensino da farmacognosia”**. Revista Brasileira de Farmacognosia, vol. 11, n 2, 2001, p. 57–69. Doi.org <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2001000200001>.

“Revista Rede Câncer”. INCA - Instituto Nacional de Câncer, <https://www.inca.gov.br/revista-rede-cancer>. Acessado em 20 de setembro de 2022.

ROKHFOROZ, Pegah, et al. **“Controle Robusto Adaptativo da Quimioterapia do Câncer com Observador de Filtro de Kalman Estendido”**. Informatics in Medicine Unlocked, vol. 8, janeiro de 2017, p. 1–7. ScienceDirect, <https://doi.org/10.1016/j.imu.2017.03.002>

SANTOS, Marcell de Oliveira, et al. **“Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025”**. Revista Brasileira de Cancerologia, vol. 69, n o 1, fevereiro de 2023, p. e-213700. rbc.inca.gov.br, <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700>

SIDDIQUI, Imtiaz A., et al. **“Resveratrol Nanoformulation for Cancer Prevention and Therapy: Resveratrol Nanoformulations for Cancer”**. Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 1348, no 1, agosto de 2015, p. 20–31. <https://doi.org/10.1111/nyas.12811>.

SILVA, Alessandra Estrêla da, et al. **“Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes”**. Ciência Rural, vol. 34, abril de 2004, p. 625–33. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782004000200048>.

SINGH, Thangjam Davis, et al. **“Planispine A Sensitized Cancer Cells to Cisplatin by Inhibiting the Fanconi Anemia Pathway”**. Molecules, vol. 27, n 21, janeiro de 2022, p. 728. <https://doi.org/10.3390/molecules27217288>.

SIMÕES, Claudia Maria Oliveira, et al. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. artmed, 2017

SOLYOMVÁRY, Anna, et al. **“Lignanas de dibenzilbutirolactona - uma revisão de sua diversidade estrutural, biossíntese, ocorrência, identificação e importância”**. Mini Reviews in Medicinal Chemistry , vol. 17, n ° 12, 2017, p. 1053–74. PubMed , <https://doi.org/10.2174/1389557516666160614005828>.

SOMARELLI, Jason A., et al. **“Molecular Biology and Evolution of Cancer: From Discovery to Action”**. Molecular Biology and Evolution, vol. 37, no 2, fevereiro de 2020, p. 320–26. PubMed, <https://doi.org/10.1093/molbev/msz242>.

SOUZA, Vanessa A. de, et al. **“Atividade antichagásica de lignanas e neolignanas”**. Revista Virtual de Química, vol. 4, n o 3, 2012. DOI.org (Crossref) , <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20120017>.

SU, Guang-yao, et al. **“Bioactive Lignans from Zanthoxylum Planispinum with Cytotoxic Potential”**. Phytochemistry Letters, vol. 11, março de 2015, p. 120–26. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2014.12.004>.

SUNG, Hyuna, et al. **“Estatísticas Globais de Câncer 2020: Estimativas GLOBOCAN de Incidência e Mortalidade Mundial para 36 Cânceres em 185 Países”**. CA: A Cancer Journal for Clinicians , vol. 71, n.º 3, maio de 2021, p. 209–49. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

TRINH THI THANH, Van, *et al.* “**Cytotoxic Aryltetralin Lignans from Fruits of *Cleistanthus Indochinensis***”. *Planta Medica*, vol. 80, n 8–9, junho de 2014, p.695–702. PubMed, <https://doi.org/10.1055/s-0034-1368505>.

VAN,Opdenbosch Nina; MOHAMED, Lamkanfi. “**Caspases in Cell Death, Inflammation, and Disease**”. *Immunity*, vol. 50, n 6, junho de 2019, p. 1352–64. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.05.020>.

VIALARD, Claire; LARRIVIEE,Bruno. “**Tumor Angiogenesis and Vascular Normalization: Alternative Therapeutic Targets**”. *Angiogenesis*, vol. 20, no 4, novembro de 2017, p. 409–26. <https://doi.org/10.1007/s10456-017-9562-9>.

ZATER, Hanène, *et al.* “**Chemical Constituents, Cytotoxic, Antifungal and Antimicrobial Properties of *Centaurea Diluta* Ait. Subsp. *Algeriensis* Maire**”. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, vol. 9, no 6, junho de 2016, p. 554–61. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.04.016>.

ZHU, Lei, *et al.* “**Arctigenin Inhibits Proliferation of ER-Positive Breast Cancer Cells through Cell Cycle Arrest Mediated by GSK3-Dependent Cyclin D1 Degradation**”. *Life Sciences*, vol. 256, setembro de 2020, p. 117983. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117983>.

ZILLA,Maherh k.,*et al.* “**Uma síntese convergente de derivados de cicloadição de alcino- azida de 4- α , β -2 propino podofilotoxina representando potente atividade citotóxica**”. *European Journal of medicinal Chemistry*, vol. 77, abril de 2014, p.47-55. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.02.030>. . .

ZULCH, Klaus Joachim. **Tumores cerebrais: sua biologia e patologia**. Springer-Verlag, 2013.

WALTER, Edward; MIKE, Scott. “**A vida e obra de Rudolf Virchow 1821–1902: 'Teoria celular, trombose e o duelo da salsicha'**”. *Jornal da Sociedade de Cuidados Intensivos*, vol. 18, n^o 3, agosto de 2017, p. 234-35. <https://doi.org/10.1177/1751143716663967>

WANG, Li-Na, *et al.* “**Lignana do tipo aril-tetralina isolada de *Sanguisorba officinalis***”. *Journal of Asian Natural Products Research*, vol. 21, n 10, outubro de 2019, p. 999–1004. <https://doi.org/10.1080/10286020.2018.1487957>.

WANG, Yu-Rong, *et al.* "**A desoxipodofilotoxina induz parada do ciclo celular G2/M e apoptose em células SGC-7901 e inibe o crescimento tumoral in vivo**". *Molecules* (Basel, Suíça), vol. 20, n.º 1, janeiro de 2015, p. 1661–75. <https://doi.org/10.3390/molecules20011661>.

WARD, Laura Sterian. "**Entendendo o Processo Molecular da Tumorigênese**". *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, vol. 46, agosto de 2002, p. 351–60. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302002000400006>.