

CONTRIBUIÇÃO DOS PRODUTOS NATURAIS PARA O DESENVOLVIMENTO DE TRATAMENTOS PARA O CÂNCER

Ricardo Guimarães Amaral¹

Sara Albuquerque dos Santos²

Luciana Nalone Andrade³

Edmilson Willian Propheta dos Santos⁴

Felipe da Cruz Lima⁵

Thallysson Carvalho Barbosa⁶

Patrícia Severino⁷

Adriana Andrade Carvalho⁸

Biotecnologia



**cadernos de
graduação**

ciências biológicas e da saúde

ISSN IMPRESSO 1980-1769

ISSN ELETRÔNICO 2316-3151

RESUMO

O câncer é um conjunto de doenças de origem celular, responsáveis por uma das maiores causas de morte no mundo. Baseado no potencial dos produtos naturais para a descoberta de novos compostos para o tratamento de doenças, o objetivo da presente revisão foi investigar a contribuição dos produtos naturais para o desenvolvimento de tratamentos para o câncer. Desde a década de 80 um total de 174 novos compostos com indicação para tratamento do câncer foram aprovados para comercialização, sendo que um total de 93 (53 %) eram produtos naturais ou derivados direto ou baseado neles. Devido a relativa facilidade de acesso às plantas, a maioria das descobertas de compostos anticâncer foram derivados de plantas, entre essas descobertas o fármaco obtido a partir da casca da *Taxus brevifolia* (paclitaxel) apresenta uma das histórias de maior sucesso na pesquisa baseada em plantas. No entanto, os organismos marinhos e microbiológicos também forneceram muitos compostos bioativos promissores com elevado potencial terapêutico como a trabectedina, os antibióticos citotóxicos da classe das antraciclinas e das enedyines. Em conclusão, os produtos naturais tiveram contribuição imprescindível para as descobertas de tratamentos para o câncer, com perspectiva de mais descobertas e inovações com o advento de novas tecnologias.

PALAVRAS-CHAVES

Produtos naturais, Câncer, Tratamentos

ABSTRACT

Cancer is a set of diseases of cellular origin, responsible for one of the greatest causes of death in the world. Based on the potential of natural products for the discovery of new compounds for the treatment of diseases, the objective of the present review was to investigate the contribution of natural products to the development of cancer treatments. Since the 1980s, a total of 174 new compounds with indications for cancer treatment have been approved for commercialization, of which a total of 93 (53%) were natural products or derived directly or based on them. Due to the relative ease of access to the plants, most of the discoveries of anticancer compounds were derived from plants, among these discoveries the drug obtained from the bark of *Taxus brevifolia* (paclitaxel) presents one of the most successful stories in plant-based research. However, marine and microbiological organisms have also provided many promising bioactive compounds with high therapeutic potential such as trabectedin, cytotoxic antibiotics of the anthracycline class and enediyines. In conclusion, natural products have made an essential contribution to discovering cancer treatments, with prospects for more discoveries and innovations with the advent of new technologies.

KEYWORDS

Natural Products. Cancer. Treatments

1 INTRODUÇÃO

Historicamente, os produtos naturais oriundos das plantas e dos animais foram a fonte de praticamente todas as preparações medicinais e, mais recentemente, os produtos naturais continuam a fornecer protótipos para compostos farmacologicamente ativos, particularmente como agentes anticancerígenos e antimicrobianos (HARVEY; EDRADA-EBEL; QUINN, 2015).

O estudo realizado por Newman e Cragg (2016) enfatiza a importância de pesquisas com produtos naturais, pois entre o início de 1981 e final de 2014, foram registrados um total de 136 drogas contra o câncer no mundo, sendo que apenas 17% eram de origem totalmente sintética e 83% desses medicamentos eram produtos naturais ou foram baseados neles, ou imitavam produtos naturais. Uma descoberta que amplifica a relevância da pesquisa com produtos naturais é que um dos mais famosos fármacos antineoplásicos, o paclitaxel, utilizado para o tratamento do câncer de mama, foi isolado a partir da casca da árvore da *Taxus Brevifolia* (DIAS; URBAN; ROESSNER, 2012).

Apesar do sucesso desses produtos naturais, a maior parte das espécies de plantas não foram investigadas sistematicamente em campanhas de descoberta de drogas. Mesmo os medicamentos tradicionais baseados em plantas que são utilizados por diferentes culturas, ainda precisam ser mais explorados (HARVEY; EDRADA-EBEL; QUINN, 2015). Nesse contexto, o Brasil possui a maior diversidade de espécies de plantas do mundo, em contrapartida, menos de 10% foram avaliadas no que diz respeito às suas características biológicas e menos de 5% foram submetidas a estudos fitoquímicos detalhados. Dentro desse universo, elas são escassamente estudadas quanto às atividades biológicas e em especial em relação à citotoxicidade em linhagens de células tumorais (FERREIRA *et al.*, 2011).

Baseado no sucesso e no potencial dos produtos naturais para a descoberta de novos compostos para o tratamento de doenças, o objetivo da presente revisão foi investigar a importância dos produtos naturais para o desenvolvimento de tratamentos para o câncer.

2 MÉTODOS

A pesquisa foi realizada em 2 bases de dados de literatura científica: PubMed e *Scientific Electronic Library Online* – SciELO, usando como palavras-chaves os termos “*Produtos naturais e Câncer*”. A pesquisa foi executada até janeiro de 2018.

3 O CÂNCER

Durante o processo de desenvolvimento normal e ao longo da vida adulta animal, existem mecanismos muito precisos que controlam o equilíbrio entre proliferação e a morte das células (LOPES; CHAMMAS; IYAYASU, 2013). No decorrer da vida, evidências demonstram que mutações genéticas e alterações epigenéticas adquiridas, podem ocasionar desequilíbrio nesses mecanismos, que progressivamente transformam células normais em células malignas (HEDVAT *et al.*, 2012; YOU; JONES, 2012).

As células malignas violam as regras mais básicas de comportamento pelas quais os organismos multicelulares são construídos e mantidos, exploram a capacidade de crescimento descontrolado e desorganizado, desencadeando a formação de tumores malignos também conhecidos como câncer, que têm a capacidade de invadir o tecido local, se espalhar para os linfonodos regionais e, comumente, desencadear metástase para órgãos distantes do corpo, causando morbidade significativa e, se não tratada, a morte do hospedeiro (RUDDON, 2007; HANAHAN; WEINBERG, 2011).

Existem mais de 100 tipos de cânceres e algumas modalidades de tratamento sistêmico (quimioterapia, antiangiogênicos, hormonioterapia, terapia alvo e a imunoterapia) e tratamento local (cirurgia, radioterapia e terapia fotodinâmica) com intuito curativo ou paliativo (BURNEY; AL-MOUNDHRI, 2008; PALUMBO *et al.*, 2013; GE *et al.*, 2017)

No entanto, a terapia sistêmica quimioterápica ainda é a mais utilizada, em conjunto com as terapias locais como a cirurgia e a radioterapia. Embora os quimio-

rápicos em geral, sejam eficazes em destruir células neoplásicas, o grande desafio para o tratamento consiste na distinção entre as células neoplásicas e normais, visto que ambas obedecem às fases do ciclo celular. Essa falta de especificidade dos quimioterápicos é um grave fator limitante, devido aos diversos efeitos adversos como: diarreia, vômitos, náuseas, alopecia e maior susceptibilidade a infecções (BRANDÃO *et al.*, 2010; COSTA *et al.*, 2015).

Apesar dessas modalidades de tratamentos existentes, o câncer é uma das mais comuns causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. De acordo com as estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), essa doença agora causa mais mortes do que todas as doenças cardíacas coronárias ou todos os acidentes vasculares cerebrais, com estimativas de que 14,1 milhões de novos casos e 8,2 milhões de mortes por câncer ocorram em 2012, sendo projetado um aumento em pelo menos 70% até 2030, ou em 20 milhões de novos casos de câncer anualmente até 2025 (FERLAY *et al.*, 2015; ANTONI *et al.*, 2016). O câncer de pulmão (1,8 milhões), de mama (1,67 milhões) e colorretal (1,36 milhões) são os tipos mais frequentemente diagnosticados no mundo, entretanto, os cânceres que mais levaram a óbito foram o de pulmão (1,6 milhões de mortes), fígado (745 mil mortes) e estômago (723 mil mortes) (FERLAY *et al.*, 2015).

O perfil global de morte e diagnóstico do câncer pode variar principalmente de acordo com o nível de desenvolvimento do país. Os países menos desenvolvidos representam 57% dos casos e 65% das mortes por câncer em todo o mundo, com perspectiva de contínuo aumento nas próximas décadas. Em países mais desenvolvidos, as taxas de incidência de câncer de próstata, colorretal, mama e pulmão podem ser várias vezes maiores em comparação com países menos desenvolvidos. Assim como, em países menos desenvolvidos são mais comuns o câncer de fígado, estômago e cervical, geralmente atribuídos a infecções (TORRE *et al.*, 2015).

Por ser o Brasil um país em desenvolvimento, o perfil dos tipos de câncer em 2014 foi semelhante ao de países desenvolvidos com a maior incidência de câncer de próstata, pulmão, cólon e reto, em homens. E nas mulheres, os cânceres mais comuns foram mama, cólon e reto, colo do útero, pulmão e tireoide (BARBOSA *et al.*, 2015). Perfil semelhante é observado nas estimativas para o biênio 2016-2017 (INCA, 2015).

No Brasil, o câncer é a segunda causa mais comum de morte, após doenças cardíacas e cerebrovasculares (BARBOSA *et al.*, 2015). Em 2014, foi reportado aproximadamente 395 mil novos casos de câncer, 205 mil em homens e 190 mil em mulheres (INCA, 2013). Estimativas para o biênio 2016-2017, apontam aumento para cerca de 420 mil casos novos de câncer (INCA, 2015).

O aumento estatístico no número de casos de câncer no mundo está atrelado a adoção de comportamentos e estilo de vida que são conhecidos por aumentar o risco de câncer, como o tabagismo, consumo de álcool, má alimentação, inatividade física, mudanças reprodutivas e nas regiões menos desenvolvidas, a contaminação com agentes infecciosos (FERLAY *et al.*, 2015). Paralelamente, a população mundial está aumentando, particularmente o número de pessoas com meia idade e idade avançada; a mortalidade por doenças diferentes do câncer está diminuindo; e em algumas grandes populações os

efeitos do tabaco estão aumentando, fatores que somados contribuem exponencialmente para o agravamento desse problema de saúde pública (GEKBAND *et al.*, 2015).

Como consequência do avanço da doença, é necessário o planejamento estratégico global a curto, médio e longo prazo, com incentivo a hábitos de vida mais saudáveis, programas adequados de vacinação, ações para identificação precoce da doença e acessibilidade a tratamentos eficazes e estímulo a sociedade científica, na procura de novas substâncias ou alternativas, que levem a cura ou a melhora da qualidade de vida de quem sofre com esse problema global de saúde pública, símbolo de temor social, por ter se tomado um estigma de mortalidade e dor (BARBOSA *et al.*, 2015; FERLAY *et al.*, 2015; CUZICK, 2017).

Investigar compostos mais efetivos e seletivos que diminuam esse crescente problema é um desafio e a natureza mostra-se como uma alternativa para essa problemática (DIAS; URBAN; ROESSNER, 2012).

4 PRODUTOS NATURAIS

Os produtos naturais e seus compostos derivados são a fonte mais bem-sucedida na descoberta de potenciais fármacos. As plantas medicinais evoluíram e se adaptaram ao longo de milhões de anos para resistir a bactérias, insetos, fungos e climas para produzir metabólitos secundários únicos estruturalmente diversos. Suas propriedades etnofarmacológicas foram utilizadas como fonte primária de medicamentos para a descoberta de drogas (DIAS; URBAN; ROESSNER, 2012).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 80% das pessoas ainda contam com medicamentos tradicionais baseados em plantas para cuidados primários de saúde e 80% de 122 drogas derivadas de plantas foram relacionadas ao seu objetivo etnofarmacológico original. O conhecimento associado à medicina tradicional promoveu novas investigações de plantas medicinais como potenciais medicamentos e levou ao isolamento de muitos produtos naturais que se tornaram produtos farmacêuticos bem conhecidos (DIAS; URBAN; ROESSNER, 2012).

Pouco mais de 200 anos atrás, um aprendiz de farmacêutico de 21 anos chamado Friedrich Sertürner isolou o primeiro composto puro farmacologicamente ativo de uma planta: a morfina do ópio, produzida por meio das vagens cortadas da papoula, *Papaver somniferum*. Isso iniciou uma era na qual drogas de plantas poderiam ser purificadas, estudadas e administradas. A pesquisa farmacêutica expandiu-se após a Segunda Guerra Mundial para incluir o rastreio maciço de microrganismos para novos antibióticos devido à descoberta da penicilina. Em 1990, cerca de 80% dos medicamentos eram produtos naturais ou análogos inspirados por eles (LI; VEDERAS, 2009) the majority of new drugs have been generated from natural products (secondary metabolites).

Antibióticos (por exemplo, penicilina, tetraciclina, eritromicina), antiparasitários (por exemplo, avermectina), antimaláricos (por exemplo, quinina, artemisinina), agentes de controle de lipídico (por exemplo, lovastatina e análogos), imunossuppressores para transplantes de órgãos (por exemplo, ciclosporina, rapamicinas) e fármacos anticancerígenos (por exemplo, paclitaxel, doxorubicina) revolucionaram a medicina (LI; VEDERAS, 2009) the majority of new drugs have been generated from natural products (secondary metabolites).

O Dicionário de produtos naturais registrou aproximadamente 200 mil metabólitos secundários de plantas até a data, incluindo cerca de 170 mil estruturas únicas. Aproximadamente 15% das intervenções de drogas na base de dados ClinicalTrials.gov estão relacionadas com plantas, com cerca de 60% dessas fontes de drogas agrupadas em apenas 10 famílias taxonômicas (HARVEY; EDRADA-EBEL; QUINN, 2015). Embora os produtos naturais tenham sido amplamente utilizados nos esforços históricos de descoberta de drogas, ainda existem muitos recursos que poderiam ser explorados na pesquisa moderna de produtos naturais.

Deve-se lembrar que a natureza teve três bilhões de anos para refinar sua química e que menos de 10% da biodiversidade mundial foi avaliada quanto à atividade biológica potencial. Então, observando características temporais e evolutivas, nós estamos apenas iniciando a exploração da diversidade molecular de produtos naturais, sendo que muitos compostos com grande potencial biológico esperam serem descobertos, guardando o desafio de como acessar essa diversidade química natural (CRAGG; NEWMAN, 2013; DIAS; URBAN; ROESSNER, 2012).

Os produtos naturais têm sido uma rica fonte de compostos para descoberta de drogas. No entanto, seu uso diminuiu nas últimas duas décadas, em parte devido a barreiras técnicas para rastrear produtos naturais em ensaios de alto rendimento contra alvos moleculares. Atualmente, há declínio substancial nas novas aprovações de medicamentos e perda iminente de proteção de patentes para medicamentos importantes (LI; VEDERAS, 2009; HEDVAT *et al.*, 2012) and high throughput screening approaches offer significant potential for identifying and developing lead compounds with therapeutic potential. The present review focuses on these two approaches using explicit examples based on specific derivatives of Gossypol generated through rational design and applications of a cancer-specific-promoter derived from Progression Elevated Gene-3. The Gossypol derivative Sabutoclax (BI-97C1).

No entanto, os recursos biológicos inexplorados, métodos de “triagem inteligente”, separação robótica com análise estrutural, engenharia metabólica e biologia sintética oferecem tecnologias inovadoras para a descoberta de novos medicamentos naturais. Os avanços no sequenciamento genético rápido, juntamente com a manipulação de caminhos biossintéticos, podem fornecer um vasto recurso para a descoberta futura de agentes farmacêuticos (LI; VEDERAS, 2009, HEDVAT *et al.*, 2012) and high throughput screening approaches offer significant potential for identifying and developing lead compounds with therapeutic potential. The present review focuses on these two approaches using explicit examples based on specific derivatives of Gossypol generated through rational design and applications of a cancer-specific-promoter derived from Progression Elevated Gene-3. The Gossypol derivative Sabutoclax (BI-97C1).

5 PRODUTOS NATURAIS NO TRATAMENTO DO CÂNCER

O câncer é, atualmente, uma das doenças que mais matam no mundo, com perspectivas crescentes para as próximas décadas (devido ao envelhecimento populacional), existe um considerável interesse científico e comercial na descoberta de novos

agentes anticancerígenos a partir de fontes de produtos naturais (FERREIRA *et al.*, 2011; ANTONI *et al.*, 2016). Então, esforços estão sendo realizados por pesquisadores na tentativa de explorar a natureza a procura de novas substâncias com potencial atividade anticâncer ou que melhorem a ação de compostos já existentes (LIAO *et al.*, 2012).

Os programas para descoberta de drogas com atividade contra o câncer iniciaram com quatro programas relacionados à Segunda Guerra Mundial e os efeitos das drogas descobertas, proporcionaram o ímpeto para estabelecer em 1955 o esforço nacional de desenvolvimento de medicamentos conhecido como Centro de Serviço Nacional de Quimioterapia contra o Câncer. A capacidade da quimioterapia combinada para curar leucemia de infância aguda e doença avançada de Hodgkin na década de 1960 e início da década de 1970 superou o pessimismo predominante sobre a capacidade de drogas naturais tratarem cânceres avançados, facilitou o estudo de quimioterapia adjuvante e ajudou a promover o programa nacional de câncer (DEVITA; CHU, 2008).

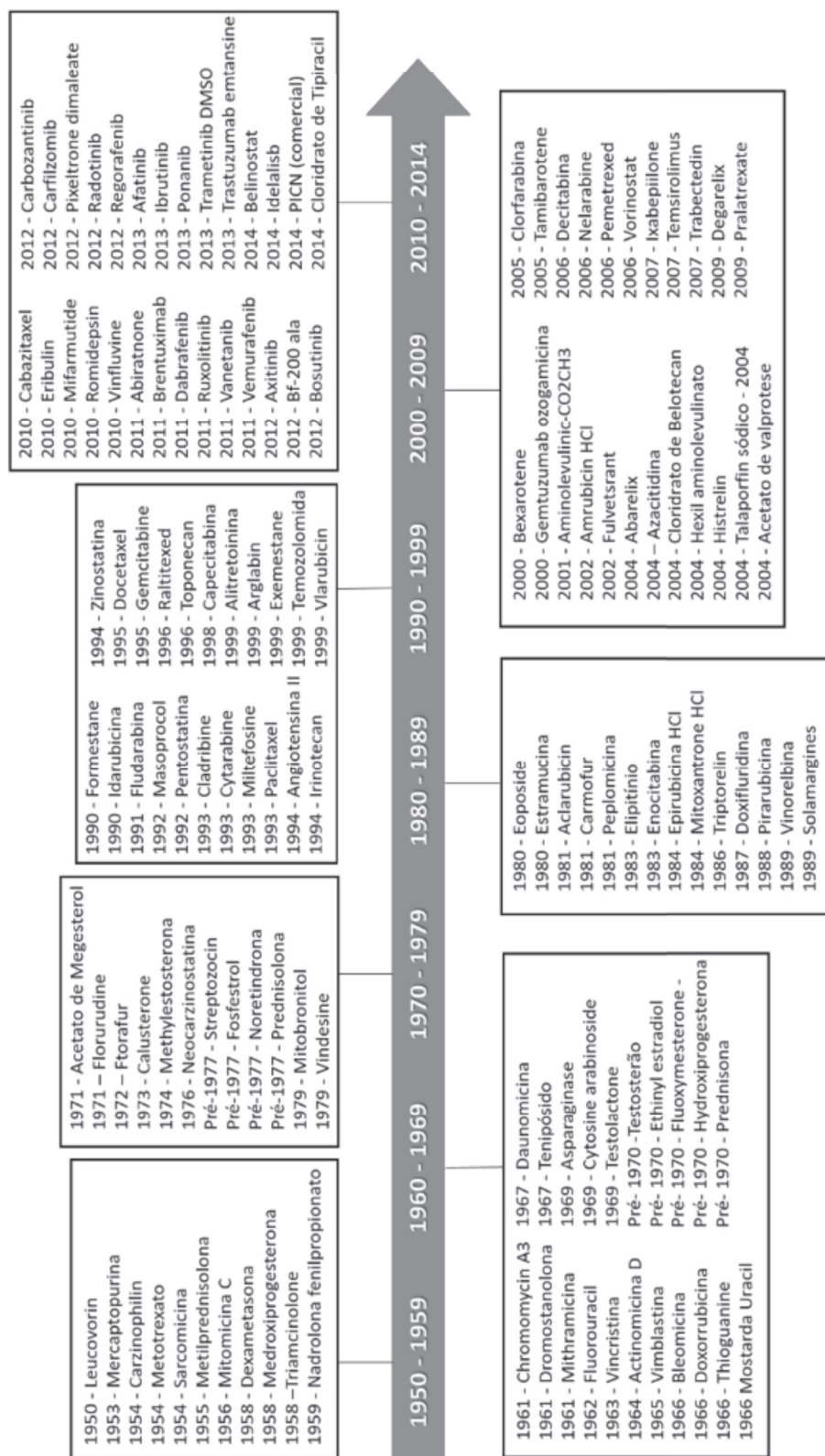
O potencial de uso de produtos naturais como agentes anticancerígenos foi reconhecido na década de 1950 pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (NCI) e, desde então, vários estudos deram valiosas contribuições para a descoberta de novos agentes anticancerígenos que ocorrem naturalmente. Na década de 1980, o desenvolvimento de novas tecnologias de triagem liderou a pesquisa de novos agentes anticancerígenos em plantas e outros organismos, com foco nas regiões tropicais e subtropicais do mundo (FERREIRA *et al.*, 2011). Na Figura 1, são descritas todas as drogas aprovadas para comercialização a partir de 1950, originadas de produtos naturais em si ou baseados no mesmo, ou que imitam produtos naturais de uma forma ou de outra.

No período entre 1/1/1981 e 31/12/2014 (34 anos) um total de 174 novos compostos com indicação para o tratamento do câncer foram aprovadas para comercialização. Destes, 56 (32%) eram produtos naturais não modificados ou derivados direto, 37 (21%) inspirados em estruturas químicas de produtos naturais, 43 (25%) eram entidades químicas sintéticas, 33 (19%) de origem não biológica e 5 (3%), vacinas. Assim, um total de 93 (53%) são produtos naturais, derivados direto ou baseado neles (NEWMAN; CRAGG, 2016).

Entre os fármacos atualmente utilizados para o tratamento do câncer, o paclitaxel (Taxol®) apresenta uma das histórias de maior sucesso na pesquisa de produtos naturais. Em 1962, o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA) primeiro coletou a casca da *Taxus brevifolia*, como parte de seu programa exploratório de triagem de plantas no *National Cancer Institute* (NCI). Em 1963, o NCI descobre a atividade antitumoral de extratos da casca da *Taxus brevifolia* e em 1971 é identificado seu princípio ativo, o paclitaxel.

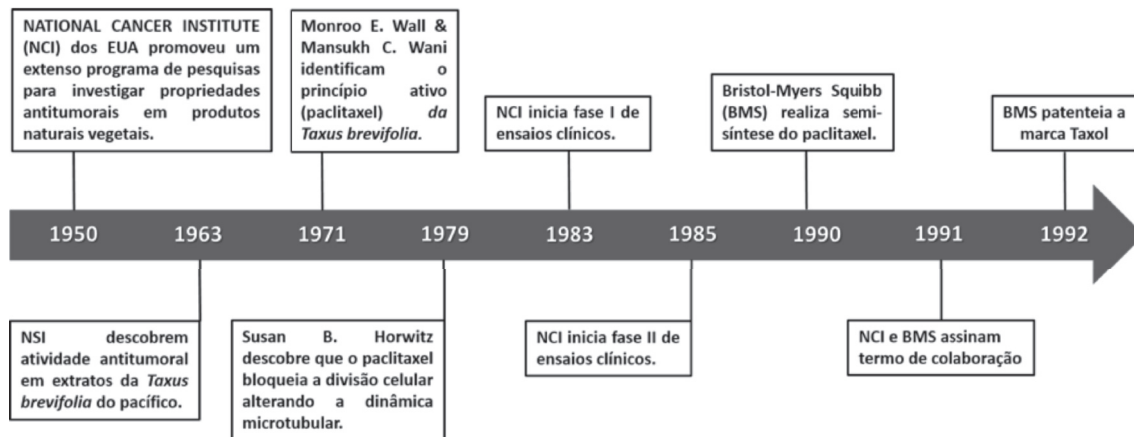
No entanto, o grande problema para produção do medicamento é que cerca de três árvores maduras de 100 anos são necessárias para fornecer 1 grama do princípio ativo, dado que um curso de tratamento pode precisar de 2 gramas da droga. Todavia, em 1990 a indústria farmacêutica consegue a semissíntese do paclitaxel e em 1993 o produto está disponível para os acometidos com a doença. Hoje, é um dos medicamentos mais utilizados para o câncer de mama, com uma demanda de cerca de 100 - 200 kg por ano, isto é, 50.000 tratamentos por ano (DIAS; URBAN; ROESSNER, 2012). Na Figura 2 está ilustrada a descrição do desenvolvimento histórico do paclitaxel.

Figura 1 – Drogas anticâncer aprovadas para comercialização entre 1950 e 2014, originadas diretamente de produtos naturais ou baseados no mesmo, ou que imitam produtos naturais



Fonte: própria.

Figura 2 – Descrição resumida do desenvolvimento histórico do paclitaxel



Fonte: própria.

Com o desenvolvimento tecnológico e o avanço na compreensão biológica e molecular do câncer, os métodos de triagem de compostos de origem natural ganharam abordagens alvo específicas. Diversos desses modelos vêm sendo desenvolvidos e testados frente a compostos naturais. Como a interação entre a proteína supressora de tumor p53 e sua proteína reguladora MDM2 que serviu tanto como um modelo para interações proteína-proteína e como um desafio para encontrar inibidores potentes e seletivos. O rastreamento de uma grande coleção de extratos microbianos levou à identificação da clorofusina, além da chalcona e da nutlin3 como inibidores da interação p53-MDM2 (CLARK *et al.*, 2009; HARVEY; EDRADA-EBEL; QUINN, 2015).

Os membros da família de proteínas do linfoma B celular (BCL-2) regulam a apoptose. Membros anti-apoptóticos (como BCL-XL), que geralmente são sobre expressos em células cancerosas, dimerizam com membros pró-apoptóticos (como BAD ou BAX). Dois produtos naturais, gossypol e purpurogallina foram encontrados para inibir a ligação de BCL-XL com o domínio α -helicoidal das proteínas pró-apoptóticas. Assim, o estudo experimental com gossypol abriram caminho para inibidores sintéticos do BCL-2 que estão agora em ensaios clínicos (HEDVAT *et al.*, 2012).

Os produtos naturais também foram usados para interromper as interações entre proteínas e RNA. Por exemplo, a spliceostatina A, um derivado sintético de um produto natural a partir de um caldo de uma espécie *Pseudomonas*, bloqueia a união e a retenção nuclear de pré-mRNA, provavelmente ligando-se ao complexo SF3b de pequena ribonucleoproteína, bloqueando a sua associação.

O análogo FR901464 da spliceostatina destrói células tumorais *in vitro* e prolonga a sobrevivência em modelos de câncer de câncer, e os análogos mais simples de spliceostatina A (como as sudemicinas) também estão sendo estudados como possíveis derivações anticancerígenas. Dideidro-cortistatina A (uma variante sintética do alcaloide esteroidal corticostatina). Em geral, as interações proteína-proteína estão sendo reconhecidas como potenciais alvos para compostos naturais e é provável que mais alvos surjam para futuros desenvolvimentos (LARRAYOZ *et al.*, 2016).

5.1 PRODUTOS NATURAIS DE ORIGEM MICROBIOLÓGICA

Os antibióticos antitumorais são uma das classes de agentes citotóxicos que também tiveram seus estudos incentivados em programas durante a Segunda Guerra Mundial e que atualmente tem importância significativa no combate ao câncer (DEVITA; CHU, 2008). Em 1941 foi isolado um dos primeiros candidatos a antibióticos antineoplásicos, a actinomicina, a partir da cultura de *Streptomyces antibioticus*, entretanto, devido a sua falta de especificidade e violentos efeitos tóxicos a sua utilização em humanos teve muitas limitações. Posteriormente, conseguiu-se isolar a actinomicina C de culturas de *Streptomyces chrysomallus*, seguido da actinomicina D com atividades mais significativas em neoplasias, embora seu uso continuasse limitado devido à grave toxicidade (MASOOD *et al.*, 2016).

Esses primeiros antibióticos antitumorais estabeleceram o interesse inicial na busca de compostos mais ativos, esse esforço resultou em uma série de agentes quimioterápicos ativos como a mitomicina C e a bleomicina, assim como o surgimento de importantes classes de antibióticos antitumorais, as antraciclina e as enediyenes (BISACCHI; HALE, 2016). Dentre essas classes a de maior relevância são as antraciclina, que foram isoladas da *Streptomyces peucetius* no início da década de 1960 e denominadas como doxorubicina e daunorubicina. Apenas mais duas antraciclina alcançaram aprovação clínica; idarrubicina e valrubicina (CARVALHO *et al.*, 2009).

Os antibióticos antitumorais da classe das antraciclina interferem na ação das topoisomerasas, enzimas envolvidas na replicação do DNA. Essas moléculas são capazes de exercer sua ação independentemente da fase do ciclo celular, embora sejam mais eficientes em células em processo mitótico (TACAR; SRIAMORNSAK; DASS, 2013).

A doxorubicina é um dos fármacos antineoplásicos mais potentes prescritos isoladamente ou em combinação com outros agentes, sendo a classe de compostos que possui o maior espectro de atividade. Muitos estudos atribuíram a atividade antitumoral da doxorubicina especificamente, à sua capacidade de se intercalar na hélice do DNA e/ou se ligar covalentemente às proteínas envolvidas na replicação do DNA e na transcrição. Tais interações resultam na quebra do DNA, inibição da replicação e da transcrição do RNA e conseqüentemente da síntese proteica, levando à morte celular (CARVALHO *et al.*, 2009).

Durante a década de 1980, uma nova classe de produtos naturais denominados enediyenes foi introduzida com a elucidação estrutural da neocarzinostatina e da calicheamicina (VAN LANEN; SHEN, 2008). Esses novos antibióticos compartilham uma potente atividade antibiótica e antitumoral. Muitos esforços foram realizados para desenvolver novos enediyenos como agentes anticancerígenos. Desde então diversos outros agentes surgiram como a esperamicina, dinemicina, kedarcidina, namenamicina, C-1027 cromóforo, maduropeptina, N1999A2 e shishijimicina, e recentemente encontrado unciamicina (JOSHI; RAWAT, 2012).

5.2 PRODUTOS NATURAIS DE ORIGEM MARINHA

Até então, a relativa facilidade de acesso às plantas, resultou que a maioria das descobertas de compostos anticâncer foram derivados de plantas. No entanto, os

organismos marinhos também forneceram muitos compostos bioativos promissores com elevado potencial terapêutico, mas seu desenvolvimento foi severamente reduzido devido às dificuldades na obtenção de quantidades adequadas de tais compostos. Por exemplo, o agente anticancerígeno ecteinascidina-743 (conhecido como trabectedina) foi o primeiro a ser isolado da *Ecteinascidia turbinata* em 1984. No entanto, os rendimentos foram extremamente baixos: uma tonelada de animais foi necessária para isolar um grama de trabectedina. Isso foi resolvido após 15 anos, pelo processo semissintético iniciado com a safracina B, que é obtida por fermentação da bactéria *Pseudomonas fluorescens* (HARVEY; EDRADA-EBEL; QUINN, 2015).

Trabalhos recentes, sugerem que os organismos marinhos e, talvez, um grupo de organismos, os fungos de origem marinha, desempenharão um papel cada vez mais importante no futuro, especialmente devido aos impressionantes avanços na síntese orgânica para resolver os problemas de oferta inerentes a este material de origem. No futuro, com o advento de técnicas genéticas que permitem o isolamento e a biossíntese, os micróbios e seus hospedeiros de invertebrados marinhos podem ser a nova fronteira para a descoberta de produtos naturais, embora as plantas também possam oferecer uma imensidão de novos recursos (CRAGG; NEWMAN, 2013).

5.3 PRODUTOS NATURAIS E A RESISTÊNCIA DAS CÉLULAS CANCERÍGENAS

Como recente ascensão, os produtos naturais têm sido tratados como uma possível alternativa para resolução de um problema recorrente do câncer, a resistência a multidrogas. A quimioterapia é o tratamento médico interno padrão para o câncer. No entanto, a resistência das células cancerosas a quase todos os tipos de drogas quimioterápicas e medicamentos direcionados tornou-se prevalente e aproximadamente 80 - 90% das mortes em pacientes com câncer, estão diretas ou indiretamente atribuídos à resistência a medicamentos.

Embora um grande número de genes, proteínas e caminhos moleculares tenham sido identificados e descritos, as redes moleculares complexas impedem as estratégias de superação a resistência por meio de um único alvo. Então os produtos naturais, que também são conhecidos como compostos "sujos" com múltiplos alvos potenciais, podem ajudar a corrigir e manter a robustez das redes de sinalização. Portanto, os produtos naturais podem ser usados para prevenir ou tratar a resistência dos medicamentos na quimioterapia do câncer, aplicando duas estratégias: aumentando as concentrações intracelulares de drogas quimioterápicas e/ou por meio da indução de processos alternativos a morte celular por apoptose (YUAN *et al.*, 2017).

6 CONCLUSÃO

Em conclusão, a presente revisão demonstra que os produtos naturais derivados de plantas medicinais, de origem marinha e microbiana apresentam importante contribuição na descoberta e desenvolvimento de novas substâncias com potencial terapêutico contra o câncer, e como possível alternativa para a resistência demonstra-

das por células cancerígenas à multidrogas. Entretanto, fica evidente que diante da diversidade natural mundial, ainda existe muito a ser explorado e com o advento da tecnologia, os programas de triagem, tendem a fornecer diversos novos protótipos candidatos a compostos farmacologicamente ativos, o que favorecerá o aumento da velocidade de exploração dos elementos da natureza.

REFERÊNCIAS

ANTONI, S. *et al.* An assessment of GLOBOCAN methods for deriving national estimates of cancer incidence. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 3, p. 174-184, 2016. doi: 10.2471/BLT.15.164384.

BARBOSA, I. R. *et al.* Cancer mortality in Brazil. **Medicine**, v. 94, n. 16, p. e746, 2015. doi: 10.1097/MD.0000000000000746.

BISACCHI, G. S.; HALE, M. R. A Double-Edged Scaffold: Antitumor Power within the Antibacterial Quinolone. **Current medicinal chemistry**, 2016. doi: 10.2174/0929867323666151223095839.

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

BURNEY, I. A.; AL-MOUNDHRI, M. S. **Major Advances in the Treatment of Cancer**, v. 8, n. 2, p. 137-148, 2008.

CARVALHO, C. *et al.* Doxorubicin: The Good, the Bad and the Ugly Effect. **Current Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 25, p. 3267-3285, 2009. doi: 10.2174/092986709788803312.

CLARK, R. C. *et al.* The isolation, total synthesis and structure elucidation of chlorofusin, a natural product inhibitor of the p53-MDM2 proteinprotein interaction. **Natural Product Reports**, v. 26, n. 4, p. 465-477, 2009.

COSTA, T. C. *et al.* Chemotherapy-induced peripheral neuropathies: an integrative review of the literature. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 49, n. 2) p. 0335-0345, 2015. doi: 10.1590/S0080-623420150000200020.

CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J. Natural products: A continuing source of novel drug leads. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1830, n. 6, p. 3670-3695, 2013. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.02.008.

CUZICK, J. Cancer prevention 3 Preventive therapy for cancer, www.thelancet.com/oncology. **Series Lancet Oncol**, v. 18, p. 472-482, 2017. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30536-3.

DEVITA, V. T.; CHU, E. A history of cancer chemotherapy. **Cancer Research**. V. 68, p. 21, p. 8643-8653, 2008. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6611.

DIAS, D. A.; URBAN, S.; ROESSNER, U. A Historical Overview of Natural Products in Drug Discovery. **Metabolites**, v. 2, n. 4, p. 303-336, 2012. doi: 10.3390/metabo2020303.

FERLAY, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**. V. 136, n. 5, p. E359-E386, 2015. doi: 10.1002/ijc.29210.

FERREIRA, P. M. P. *et al.* Study of the antiproliferative potential of seed extracts from Northeastern Brazilian plants. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 83, n. 3, p. 1045-1058, 2011. doi: 10.1590/S0001-37652011005000017.

GE, C. *et al.* Advances in evidence-based cancer adoptive cell therapy. **Chinese Clinical Oncology**, v. 6, n. 2, p. 18-18, 2017. doi: 10.21037/cco.2017.02.07.

GEKBAND, H. *et al.* Cancer. 3a. Edited by H. Gekband *et al.* World Brank Group, 2015. doi: 1015969781464803505.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: The next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.

HARVEY, A. L., EDRADA-EBEL, R. AND QUINN, R. J. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 14, n. 2, p. 111-129, 2015. doi: 10.1038/nrd4510.

HEDVAT, M. *et al.* Selected Approaches for Rational Drug Design and High Throughput Screening to Identify Anti-Cancer Molecules, Anti-Cancer Agents. **Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 9, p. 1143-1155, 2012. doi: 10.2174/187152012803529709.

INCA – Instituto Nacional do Câncer José de Alencar. **Estimativas 2014 / Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2013.

INCA – Instituto Nacional do Câncer José de Alencar **Estimativa 2016 / Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2015.

JOSHI, M. C. AND RAWAT, D. S. Recent Developments in Eneidyene chemistry. **Chemistry & Biodiversity**, v. 9, p. 459-498, 2012.

VAN LANEN, S. G. AND SHEN, B. Biosynthesis of Eneidyne Antitumor Antibiotics. **Curr Top Med Chem**, v. 8, n. 6, p. 448-459, 2008.

LARRAYOZ, M. *et al.* The SF3B1 inhibitor spliceostatin A (SSA) elicits apoptosis in Chronic Lymphocytic Leukemia cells through downregulation of Mcl-1. **Leukemia**, v. 30, n. 2, p. 351-360, 2016. doi: 10.1038/leu.2015.286.

LI, J. W.H.; VEDERAS, J. C. Drug Discovery and Natural Products: End of an Era or an Endless Frontier? **Science**, v. 325, n. 5937, p. 161-165, 2009. doi: 10.1126/science.1168243.

LIAO, N. *et al.* Extracts of *Lycoris aurea* induce apoptosis in murine sarcoma S180 cells. **Molecules**, v. 17, n. 4, p. 3723-3735, 2012. doi: 10.3390/molecules17043723.

LOPES, A.; CHAMMAS, R.; IYEYASU, H. Oncologia para a Graduação. 3. ed. Marina, São Paulo: Edited by L.-L. e E., 2013.

MASOOD, L. *et al.* Major contributions towards finding a cure for cancer through chemotherapy: a historical review. **Tumori**, v. 102, n. 10, p. 6-17, 2016.

NEWMAN, D. J. AND CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. **Journal of Natural Products**, v. 79, n. 3, p. 629-661, 2016. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b01055.

PALUMBO, M. O. *et al.* Systemic cancer therapy: Achievements and challenges that lie ahead. **Frontiers in Pharmacology**, n. 4, p. 1-9, may 2013. doi: 10.3389/fphar.2013.00057.

RUDDON, R. W. Cancer Biology. 4. ed. New York: Oxford University. 2007. Available at: <http://medcontent.metapress.com/index/A65RM03P4874243N.pdf>. Access in: 05 de novembro de 2018.

TACAR, O.; SRIAMORNSAK, P.; DASS, C. R. Doxorubicin: An update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 65, n. 2, p. 157-170, 2013. doi: 10.1111/j.2042-7158.2012.01567.x.

TORRE, L. A. *et al.* Global Cancer Statistics, 2012. **CA: a cancer journal of clinicians**, v. 65, n. 2, p. 87-108, 2015. doi: 10.3322/caac.21262.

YOU, J.; JONES, P. Cancer Genetics and Epigenetics: Two Sides of the Same Coin? **Cancer cell**, v. 22, n. 1, p. 9-20, 2012. doi: 10.1016/j.ccr.2012.06.008.Cancer.

YUAN, R. *et al.* Natural products to prevent drug resistance in cancer chemotherapy: a review. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1401, n. 1, p. 19-27, 2017. doi: 10.1111/nyas.13387.

Data do recebimento: 6 de Dezembro de 2018

Data da avaliação: 13 de Dezembro 2018

Data de aceite: 15 de Dezembro de 2018

1 Doutor em Ciências Fisiológicas pela Universidade Federal de Sergipe – UFS.

E-mail: ricardoamaral23@hotmail.com

2 Mestre em Ciências Fisiológicas pela Universidade Federal de Sergipe – UFS.

E-mail: sara_querque@yahoo.com.br

3 Professora da Universidade Federal de Sergipe – UFS. E-mail: luciana.nalone@hotmail.com

4 Graduando em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Sergipe – UFS.

E-mail: willianpropheta@gmail.com

5 Acadêmico em Enfermagem da Universidade Tiradentes – UNIT. E-mail: felipelima607@gmail.com

6 Acadêmico em Farmácia da Universidade Tiradentes – UNIT. E-mail: thallyscb@hotmail.com

7 Professora do Programa de Biotecnologia do Instituto de Tecnologia e Pesquisa da Universidade Tiradentes – UNIT. E-mail: pattypharma@gmail.com

8 Orientadora, Programa de pós-graduação de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe – UFS. E-mail: a.acarvalho@yahoo.com.br

