

RESVERATROL E CÂNCER: UMA REVISÃO

Jullyana de Souza Siqueira²⁰
Lucindo José Quintans-Júnior²¹
Liana Clébia Soares Lima de Moraes²²
Jackson Roberto Guedes S. Almeida²³
Rodrigo José Videres C. Brito²⁴

RESUMO

O resveratrol (RV) é um polifenol não flavonóide presente na casca da uva *vinífera* que tem apresentado propriedades quimioprotetoras em neoplasias como o câncer de próstata. O presente trabalho buscou fazer o levantamento bibliográfico de estudos sobre a atividade quimioprotetora do RV e de outras propriedades farmacológicas, dando ênfase as suas características anti-xenobióticas e antioxidante. Vários estudos mostraram o alto poder antioxidante e redutor de radicais livres do RV e sua possível atividade em modular, de forma inibitória, a tumorigênese. O perfil pró-apoptótico do RV em células tumorais tem sido atribuído a atividade quimioprotetora em neoplasias malignas como o câncer uterino. Apesar dos promissores resultados farmacológicos atribuídos ao RV, outros estudos são necessários para uma melhor compreensão de seus efeitos e possíveis descobertas de novas propriedades terapêuticas.

Palavras-Chave: Resveratrol. Quimioprotetor. Câncer. Radicais livres.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde pública no Brasil e no mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que neste ano mais de 10 milhões de casos novos de câncer serão registrados no mundo e no Brasil algo em torno de 290 mil novos casos. Outro dado importante é que as neoplasias malignas representam a terceira causa de

²⁰ Farmacêutica Bioquímica pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

²¹ Professor Adjunto I das disciplinas Bases Morfofisiológicas (BMF), Farmacologia Geral e Farmacologia Clínica na Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF. Doutor em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos pela UFPB.

²² Professora de Farmacologia na FACENE. Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos pela UFPB.

²³ Professor Assistente das disciplinas Bases Morfofisiológicas e Bioquímica na UNIVASF. Mestre em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos pela UFPB.

²⁴ Professor Auxiliar das disciplinas BMF e Imunologia na UNIVASF. Médico (Especialista em Infectologia) pela UFPB.

morte no nosso país, com cerca de 110.000 óbitos esperados para este ano. O desenvolvimento de novos fármacos com potencial efeito anti-neoplásico têm sido uma preocupação e, principalmente, um foco para investimentos dos grandes laboratórios farmacêuticos e de centros de pesquisa em novos fármacos.

Em geral, os vegetais são uma importante fonte de produtos biologicamente ativos e, embora muitas destas substâncias possam ser sintetizadas, a diversidade estrutural de substâncias provenientes do metabolismo das plantas, justifica o crescente interesse químico e farmacológico por estes compostos (CORDELL, 2000). Vários estudos têm mostrado o significativo papel dos produtos naturais na pesquisa de novas drogas, tanto na descoberta quanto no desenvolvimento. Nesse sentido, cerca de 60-75% das novas drogas utilizadas no tratamento de câncer e doenças infecciosas são de origem natural (NEWMAN et al., 2003). Dentre os metabólitos derivados de plantas, vários polifenóis e flavonóides têm mostrado potencial ação farmacológica sobre alguns tipos de neoplasias.

O resveratrol um polifenol não flavonóide presente na casca da uva e encontrado com teor elevado em vinhos e sucos da planta tem mostrado propriedades quimioprotetoras em neoplasias como o câncer de próstata (RATAN et al., 2002).

O presente estudo buscou, de acordo com as diversas características e propriedades do resveratrol, separar suas propriedades anti-xenobióticas e seus efeitos celulares mais gerais (anti-promoção e progressão tumoral).

2 ESTRUTURA QUÍMICA E CARACTERÍSTICAS DO RESVERATROL

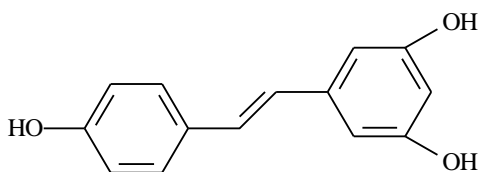


Figura 1 – Estrutura química do *trans*-resveratrol

O resveratrol (RV) é um polifenol não flavonóide presente no suco de uva e no vinho e têm sido descrito com propriedades antiinflamatória e antitumoral (NONOMURA et al., 1963). Este composto já foi encontrado em 72 espécies vegetais, sendo que muitas delas fazem parte da dieta humana. No caso das variedades *vinifera*, a síntese do resveratrol ocorre

na casca da fruta (uma estrutura que tem funções protetoras contra o ataque de fungos). Os polifenóis são estruturas químicas muito variadas presentes em todos os organismos vegetais superiores (raízes, folhas, caules, frutos). Atualmente são conhecidas mais de 8000 estruturas. Recentemente novos estudos com o RV têm trazido luz ao efeito anti-tumoral e sua possível indicação na terapêutica de determinadas neoplasias (JANG et al., 1997; FREMONT, 2000).

Atualmente, os polifenóis são utilizados, principalmente, pelo "paradoxo francês", cujo estudos epidemiológicos demonstram uma correlação positiva entre um consumo moderado de vinho tinto e uma menor incidência de doenças cardiovasculares, mesmo em pessoas com uma dieta alimentar rica em gorduras saturadas (RICHARD, 1987). O RV e outros derivados polifenóis não-flavonóides contidos na casca da uva, agem sobre o "mau colesterol" ou LDL (Low Density Lipoproteins). Os LDL se oxidam e são fagocitados por macrófagos, que se depositam sobre as paredes vasculares (formação de placas ateromatosas), sendo um fator predisponente de distúrbios cardiovasculares. Entretanto, o RV tem uma função primordial inibindo a formação de placas ateromatosas devido ao seu alto poder antioxidante (20 a 50 vezes superior ao da vitamina E), inibindo assim a oxidação do LDL e conseqüentemente o depósito dos ateromas (RATAN et al., 2002). Além disso, trabalhos recentes mostram que quantidades moderadas de RV podem modular de forma inibitória a tumorigênese (BHAT et al., 2001)

3 RESVERATROL E AGENTES CANCERÍGENOS

3.1 EFEITO ANTI-INICIAÇÃO

O RV possui algumas propriedades farmacológicas que estão relacionadas com diferentes mecanismos de ação. Entretanto, os efeitos "anti-iniciação" da tumorigênese produzidos pelo RV parecem estar relacionados essencialmente com suas habilidades antioxidante e redutora de radicais livres (RICHARD, 1987; RENAUD; LORGERIL, 1992). Por outro lado, o fumo do tabaco contém quantidades elevadas de hidrocarbonetos e ligantes do receptor da dioxina (RD) como o benzopireno e antraceno, e o ato de fumar pode ser um fator predisponente no desencadeamento de doenças cardiovascular além de estar relacionado com alguns tipos de câncer (BOYLE, 1997). O principal mecanismo carcinogênico do tabaco é a mutagênese causada pela ruptura peroxidativa ou formação de um aducto covalente na

formação do DNA. A formação do aducto é induzida pela oxidação e formação de radicais livres de alguns compostos do fumo, tais como o benzopireno pelas monoxigenases (citocromos P450 1A1, 1A2 e 1B1, CYPs). Portanto, esse processo de oxidação e formação de radicais livres é responsável pelos danos no DNA que conferem características mutagênicas ao benzopireno (PARK, 1996).

A capacidade protetora do RV está relacionada ao atuar como ligante dos receptores da dioxina, mecanismo esse que confere um papel cardioprotetor e, possivelmente, esteja relacionado com o seu efeito anti-tumoral (CASPER et al., 1999; CIOLINO et al., 1998).

3.2 EFEITO ANTI-PROMOÇÃO

Através dos estudos realizados por Pezzuto et al. (1999; 2001) que inicialmente mostraram o efeito quimioprotetor do RV em vários modelos experimentais de indução química tumoral, e evidenciaram a inibição da ciclooxigenase constitutiva (COX-1), mas não da COX-2 (JANG et al., 1997). Entretanto, de forma controversa, outros autores descreveram uma possível inibição da atividade da COX-2, induzida pela administração do RV (SUBBARAMAIAH et al., 1998; MACCARRONE et al., 1999). A ciclooxigenase produz prostaglandinas a partir do ácido araquidônico e esses compostos estimulam o crescimento tumoral através da proliferação celular, angiogênese e imunossupressão. Nesse sentido, os inibidores de ciclooxigenase são considerados agentes terapêuticos importantes no tratamento de alguns tipos de câncer (O'BYRNE; DALGLEISH, 2001).

Na verdade, a capacidade quimioprotetora do RV tem sido associada ao bloqueio da via NF-kappaB através da inibição da IkappaB quinase (HOLMES-MCNARY.; BALDWIN, 2000). Além disso, a correlação entre a inibição geral de proteínas quinase e as propriedades anti-tumorais dos polifenóis obtidos de várias espécies vegetais tem sido observada em outros estudos (CHANG; GEHLEN, 1992).

3.3 EFEITO ANTI-PROGRESSÃO

O RV induz a diferenciação em promielócitos humanos (JANG; PEZZUTO, 1999) e retarda o crescimento tumoral em modelos animais (CARBO et al., 1999). Este efeito

está, provavelmente, relacionado com a clivagem da folha G2/M na transcrição do DNA. As moléculas clivadas sofrem processo de apoptose. Nesse sentido, o RV exerce seus efeitos pró-apoptóticos apenas em células tumorais, enquanto que as células normais não são afetadas (GEHM et al., 1997).

3.4 EFEITO SOBRE O ESTROGÊNIO

Existem dois tipos majoritários de receptores de estrogênio (RE) chamados de α e β (DIEL, 2002). No tecido epitelial mamário e uterino normais predominam os receptores RE α , enquanto que no tecido ósseo e no epitélio ovariano observa-se a expressão da isoforma RE β (DRUMMOND et al., 1999; POWER et al., 2003). Nesse sentido, foi demonstrado que o estrogênio pode regular co-dependentemente a expressão gênica de suas duas isoformas de receptores sem resultar em um efeito na fisiologia celular. Drummond et al. (1999) demonstraram que a exposição contínua ao estrogênio promove a redução dos receptores RE α e aumento dos receptores RE β , modulando o balanço na abundância deste dois receptores. Weatherman et al. (2001) demonstraram, ainda, que esta regulação depende de seqüências de DNA específicas das regiões promotoras dos receptores RE α e RE β , que configuram os elementos de respostas ao estrogênio no DNA. Recentemente, verificou-se que estas regiões apresentam pequenas variações entre populações, caracterizando polimorfismo genético nos RE (KANG et al., 2002; MATTHEWS; GUSTAFFSON, 2003).

O controverso papel do RV sobre o estrogênio vem sendo mostrado em estudos que atribuem possíveis efeitos agonista (LU et al., 2001) e/ou antagonista (LU; SERRERO, 1999) dos receptores de estrogênio. Segundo Bowers et al. (2000) O RV parece ser um agonista para ER β e um antagonista para ER α na maioria dos modelos e, em alguns casos, podendo atua como um agonista fraco dos ER α . Na verdade, diversos estudos sugerem que o RV pode ser interessante para quimioprevenção nos órgãos reprodutivos femininos: Bhat e Pezzuto (2001) sugerem que pode exercer um efeito citostático benéfico nos cânceres endometriais, baseados em estudo *in vivo* em células endometriais de Ishikawa. Por sua habilidade em inibir CYP 1A1 e 1B1 induzidos por agonistas AhR. Além disso, o RV pode reduzir a produção de 4-hidroxi-estradiol que tem importante papel na produção oxidativa de radicais livres (LIEHR et al., 1995).

4 OUTROS POLIFENÓIS E FLAVONÓIDES

Várias publicações têm descrito o efeito quimioprotetor dos polifenóis e de alguns flavonóides com possível papel terapêutico semelhante ao RV. De maneira geral, são encontrados na literatura trabalhos que relacionam os polifenóis em extratos de plantas, tais como o chá verde e, portanto, difícil de avaliá-lo farmacologicamente de forma isolada. Entretanto, os flavonóides têm sido estudados com maiores detalhes químicos e farmacológicos e, com exceção da galamina (HEO et al., 2001), a maioria tem apresentado efeitos indesejados para usos na clínica. Contudo, continua sendo uma classe promissora como fonte de possíveis moléculas farmacológicas.

5 CONCLUSÃO

O papel quimioprotetor e quimioterápico do resveratrol tem mostrado sua importância química e farmacológica dentro da classe dos polifenóis por apresentar efeitos promissores e, até agora, baixa toxicidade o que é extremamente importante para possíveis fármacos quimioterápicos. Além disso, os estudos clínicos e pré-clínicos com RV vem mostrando possíveis efeitos terapêuticos em outras importantes patologias: como no tratamento das convulsões, inibidor da formação de placas ateromatosas e cardioprotetor.

RESVERATROL AND CANCER: A REVIEW

ABSTRACT

The resveratrol (RV) is a plant-derived polyphenolic compound which has a wide spectrum of biological activity. Various properties of the RV provide interesting new avenues of research in the field of chemoprevention and chemotherapy. A particular emphasis is given on xenobiotic-related carcinogenesis.

Key words: Chemoprevention. Resveratrol. Cancer.

REFERÊNCIAS

- BHAT, K.P.; PEZZUTO, J.M. Resveratrol exhibits cytostatic and antiestrogenic properties with human endometrial adenocarcinoma (Ishikawa) cells. **Cancer Res.**, v. 61, p. 6137-44, 2001.
- BHAT, K.P.; KOSMEDER, J.M.N.; PEZZUTO, J.M. Biological effects of resveratrol. **Antioxid Redox Signal**, v. 3, p.1041-1064, 2001.
- BOYLE, P. **Cancer, cigarette smoking and premature death in Europe**: a review including the Recommendations of European Cancer Experts Consensus Meeting, Helsinki, October 1996. *Lung Cancer* 1997 ; v. 17 , p. 1-60.
- BOWERS J.L.; TYULMENKOV, V.V.; JERNIGAN, S.C.; KLINGE, C.M. Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alpha and beta. **Endocrinology**. v. 141, p. 3657-67, 2000.
- CARBO N, COSTELLI P, BACCINO FM, LOPEZ-SORIANO FJ, ARGILES JM. Resveratrol, a natural product present in wine, decreases tumour growth in a rat tumour model. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**. V. 254, p.739-43, 1999.
- CASPER, R.F.; QUESNE, M.; ROGERS, I.M.; SHIROTA, T.; JOLIVET, A.; MIL-GROM, E., et al. Resveratrol has antagonist activity on the aryl hydrocarbon receptor: implications for prevention of dioxin toxicity. **Mol. Pharmacol.**, v. 56, p. 784-90, 1999.
- CHANG, C.J.; GEAHLEN, R.L. Protein-tyrosine kinase inhibition: mechanism-based discovery of antitumor agents. **J. Nat. Prod.**, 1992 ; v. 55, p.1529-60, 1992.
- CIOLINO, H.P.; DASCHNER, P.J.; YEH, G.C. Resveratrol inhibits transcription of CYP1A1 in vitro by preventing activation of the aryl hydrocarbon receptor. **Cancer Res.** v. 58, p. 5707-12, 1998.
- CORDELL, G. A. Biodiversity and drug discovery: a symbiotic relationship. **Phytochemistry**, v. 55, p. 1371-1373, 2000.
- DIEL P. Tissue-specific estrogenic response and molecular mechanisms. **Toxicol Lett.**, v.127(1-3), p. 217-24, 2002.
- DRUMMOND, A.E.; BAILLIE, A.J.; FINDLAY, J.K. Ovarian estrogen receptor alpha and beta mRNA expression: impact of development and estrogen. **Mol Cell Endocrinol.** , v. 149(1-2), p.153-61. 1999.
- FREMONT, L. Biological effects of resveratrol. **Life Sci.**, v. 66, p.663-73., 2000.
- GEHM, B.D.; MCANDREWS, J.M.; CHIEN, P.Y.; JAMESON, J.L. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A** , v. 94 , p. 14138-43. 1997.

HEO, M.Y.; SOHN, S.J.; AU, W.W. Anti-genotoxicity of galangin as a cancer chemopreventive agent candidate. **Mutat. Res.**, v. 488, p. 135-50, 2001.

HOLMES-MCNARY, M.; BALDWIN, A.S. Chemopreventive properties of trans-resveratrol are associated with inhibition of activation of the IkappaB kinase. **Cancer Res.**, v. 60, p.3477-83, 2000.

JANG, M.; CAI, L.; UDEANI, G.O.; SLOWING, K.V.; THOMAS, C.F.; BEECHER, C.W.W.; FONG, H.H.S.; FARNSWORTH, N.R.; KINGHORN, A.D.; MEHTA, R.G.; MOON, R.C.; PEZZUTO, J.M. Cancer Chemopreventive Activity of Resveratrol, a Natural Product Derived from Grapes. **Science**, v.275, p.218-220, 1997.

JANG, M.; PEZZUTO, J.M. Cancer chemopreventive activity of resveratrol. **Drugs Exp. Clin. Res.**, v. 25, p. 65-77, 1999.

KANG, H.J.; KIM, S.W.; KIM, H.J.; AHN, S.J.; BAE, J.Y.; PARK, S.K.; KANG, D.; HIRVONEN, A.; CHOE, K.J.; NOH, D.Y. Polymorphisms in the estrogen receptor-alpha gene and breast cancer risk. **Cancer Lett.**, v. 178(2), p.175-80, 2002.

LIEHR, J.G.; RICCI, M.J.; JEFCOATE, C.R.; HANNIGAN, E.V.; HOKANSON, J.A.; ZHU, B.T. 4-Hydroxylation of estradiol by human uterine myometrium and myoma microsomes: implications for the mechanism of uterine tumorigenesis. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**; v. 92, p. 9220-9224, 1995.

LU, R.; SERRERO, G. Resveratrol, a natural product derived from grape, exhibits antiestrogenic activity and inhibits the growth of human breast cancer cells. **J. Cell Physiol.**, v. 179, p. 297-304, 1999.

LU, J.; HO, C.H.; GHAI, G.; CHEN, K.Y. Resveratrol analog, 3,4,5,4'- tetrahydroxystilbene, differentially induces pro-apoptotic p53/Bax gene expression and inhibits the growth of transformed cells but not their normal counterparts. **Carcinogenesis**, v. 22, p.321-8, 2001.

MACCARRONE, M.; LORENZON, T.; GUERRIERI, P.; AGR, A.F. Resveratrol prevents apoptosis in K562 cells by inhibiting lipoxygenase and cyclooxygenase activity. **Eur. J Biochem.**, v. 265, p.27-34, 1999.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M.; SNADER, K. M. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. **Journal of Natural Products**, v. 66, p. 1022-1037, 2003.

NONOMURA, S.; KANAGAWA, H.; MAKIMOTO, A. Chemical constituents of polygonaceous plants. I. Studies on the components of Kojokon (*Polygonum Cuspidatum* SIEB et ZUCC). *Yakugaku Zasshi.*, v.83 , p. 983-8, 1963.

O'BYRNE, K.J.; DALGLEISH, A.G. Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. **Br. J. Cancer**, v. 85, p. 473-83, 2001.

PARK, J.Y.; SHIGENAGA, M.K.; AMES, B.N. Induction of cytochrome P450 1A1 by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin or indolo(3,2- b)carbazole is associated with oxidative DNA damage. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, v.93, p. 2322-2327, 1996.

POWER, K.A.; THOMPSON, L.U. Ligand-induced regulation of ERalpha and ERbeta is indicative of human breast cancer cell proliferation. **Breast Cancer Res Treat.** V.81(3), p. 209-21, 2003.

RATAN, H.L.; STEWARD, W.P.; GESCHER, A.J.; MELLON, J.K. Resveratrol — A prostate cancer chemopreventive agent? **Urologic Oncology**.v. 7, p.223–227, 2002.

RENAUD, S.; DE LORGERIL, M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. **Lancet.**, v. 339, p. 1523-6, 1992.

RICHARD, J.L. Coronary risk factors. The French paradox. **Arch Mal Coeur Vaiss.**, v. 80, p. 17-21, 1987.

SUBBARAMAIAH, K.; CHUNG, W.J.; MICHALUART, P.; TELANG, N.; TANABE, T.; INOUE, H., et al. Resveratrol inhibits cyclooxygenase-2 transcription and activity in phorbol ester-treated human mammary epithelial cells. **J. Biol. Chem.**, v. 273, p. 21875-82, 1998.

WEATHERMAN, R.V.; CLEGG, N.J.; SCANLAN, T.S. Differential SERM activation of the estrogen receptors (ERalpha and ERbeta) at AP-1 sites. **Chem Biol.**, v.8(5), p.427-36, 2001.