



Comparação das atividades antineoplásica e antioxidante do triterpenóide lupeol em plantas da caatinga

Comparison of antineoplastic and antioxidant activities of triterpenoid Lupeol present in caatinga plants

Millena de Souza Alves¹; Maria Alice Araújo de Medeiros¹; Camilla Torres Pereira¹; Karla de Lima Alves Simão¹; Bruna de Lima Alves Simão¹; Abrahão Alves de Oliveira Filho²

¹Graduandas em Ciências Biológicas – UFCG – Paraíba; millenaasouzaa@gmail.com; alicemedeiros123@hotmail.com; camilla.torres.cb@gmail.com; karlla_cb@hotmail.com; brunna_2012pb@hotmail.com;

²Professor D. Sc. do curso de Ciências Biológicas - UFCG – Paraíba- abrahao.farm@gmail.com

RESUMO- A região Nordeste possui o clima semiárido e é caracterizada por condições singulares de clima e solo e apresenta, por essa razão, vasta variação fisionômica e florística. Dentre essa grande variedade vegetal, temos o domínio geocológico das caatingas que ocupa uma área de 1.037.517,80 Km², sob as latitudes subequatoriais, compreendidas entre 2° 45' e 17° 21' LS. Na caatinga nordestina as plantas medicinais são largamente utilizadas na medicina popular pelas comunidades locais, devido a presença de metabólitos secundários, como por exemplo, o lupeol. Este trabalho tem por objetivo comparar os efeitos antineoplásicos e antioxidantes do triterpenóide lupeol, encontrado nas plantas da caatinga, através de um estudo *in silico*. Inicialmente utilizou-se o software chemspider para o estudo químico da molécula, em seguida a análise da probabilidade da atividade da molécula foi realizada com o software Pass Online®. Na análise do potencial biológico feita no Pass Online®, o Lupeol revelou um bom resultado para a probabilidade de ativação (pa), em relação aos valores da propriedade de inativação (pi) tanto para a atividade antineoplásica, como para a atividade antioxidante. Além de revelar probabilidades de ser ativado para outros tipos de atividades. Em suma, pode-se observar que o lupeol (triterpenóide) tem grande potencial e eficácia nas atividades antineoplásicas e antioxidantes no estudo *in silico*.

Palavras-chave: Plantas medicinais. Terpernos. *In silico*.

ABSTRACT- The Northeast region has a semi-arid climate and is characterized by unique climate and soil conditions and, for this reason, has a wide physiognomic and floristic variation. Among this great vegetal variety, we have the geocological domain of the caatingas that occupies an area of 1,037,517.80 Km², under the subequatorial latitudes, between 2° 45' and 17° 21' LS. In northeastern caatinga medicinal plants are widely used in folk medicine by local communities, due to the presence of secondary metabolites, such as Lupeol. This paper aims to compare the antineoplastic and antioxidant effects of triterpenoid Lupeol found in caatinga plants through an *in silico* study. Chemspider software was initially used for the biochemical study of the molecule, then the analysis of the probability of molecule activity was performed with Pass Online® software. In the Pass Online® biological potential analysis, Lupeol revealed a good result for the activation probability (pa) in relation to the inactivation property (pi) values for both antineoplastic and antioxidant activity. It also reveals probabilities of being activated for other types of activities. In short, it can be observed that lupeol (triterpenoid) has great potential and effectiveness in antineoplastic and antioxidant activities in the *in silico* study.

Keywords: Medicinal plants. Terpenes. *In silico*.

INTRODUÇÃO

A região Nordeste possui o clima semiárido e é caracterizada por condições singulares de clima e solo e apresenta, por essa razão, vasta variação fisionômica e florística. O clima do Nordeste é conhecido como um dos mais complexos do país, devido à grande área que ocupa, com diferentes formas de relevo, e especialmente a associação de dois sistemas climáticos formados pelos ventos alísios do Nordeste e Sudeste, que proporciona chuvas em diversos períodos do ano e em diferentes quantidades, criando assim uma diversidade e instabilidade nos padrões de precipitação anual, o que contribui para a formação de uma grande variedade vegetal (GIULIETT; QUEIROZ; CONCEIÇÃO, 2006).

Dentre essa grande variedade vegetal, temos o domínio geocológico das caatingas que ocupa uma área de 1.037.517,80 Km², sob as latitudes subequatoriais, compreendidas entre 2° 45' e 17° 21' LS. Possui uma área equivalente a 70% da Região Nordeste e a 13% do território brasileiro, dentro do denominado Polígono das Secas e engloba os estados nordestinos de Maranhão, Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe e Bahia, além da região norte do estado de Minas Gerais (ALVES, 2007).

Anteriormente acreditava-se que a caatinga seria o resultado da degradação de vegetações mais exuberantes, como a Mata Atlântica ou a Floresta Amazônica. Com isso tinha-se como falsa ideia de que o bioma seria homogêneo, com biota pobre em espécies e em endemismos, estando pouco alterada ou ameaçada. Entretanto, estudos apontam a caatinga: como rica em biodiversidade, endemismos, bastante heterogênea e considerada um bioma com grande fragilidade (ALVES, 2007).

Na Caatinga nordestina as plantas medicinais são largamente utilizadas na medicina popular pelas comunidades locais. Estas comunidades possuem uma vasta farmacopeia natural, em boa parte proveniente dos recursos vegetais cultivados no próprio local por estas populações ou cultivados em ambientes antropicamente alterados (GOMES, 2008).

Devido à grande importância dos produtos vegetais para o tratamento de diversas doenças, a química e a medicina desenvolveram os seus campos específicos para identificar as substâncias bioativas e consequentemente introduzi-las em tratamentos terapêuticos (PEREIRA; CARDOSO, 2012). Essas substâncias são provenientes do metabolismo secundário das plantas, este processo metabólico é derivado do metabolismo primário (conjunto de processos que desempenham funções essenciais na planta) e forma vários compostos orgânicos; que por sua vez possuem atividade biológica. As principais classes de metabólitos secundários identificados em espécies vegetais são os compostos nitrogenados, compostos fenólicos ou fenóis e terpenos ou terpenóides (DELBONE; LANDO, 2010).

Dentre os terpenóides encontrados em espécies vegetais, têm-se o lupeol, um triterpenóide (possui três unidades de terpenos) encontrado em frutas, como morango, uva vermelha, manga, azeitona, figueira, em vegetais como pimenta, pepino, repolho branco e plantas medicinais, que mostram uma sucessão de benefícios como

agente terapêutico e preventivo para uma série de distúrbios (SALLEM et al., 2009).

Considerando que espécies vegetais possuem os metabólitos secundários em sua composição, o que lhes confere propriedades de serem consideradas terapêuticas, pode-se destacar a *Erythrina velutina* Willd., Fabaceae (Leguminose), encontrada no bioma Caatinga, que possui o triterpenóide lupeol na fração hexânica do extrato etanólico bruto de suas cascas (VIRTUOSO et al., 2005)

Dessa forma, com base nas informações sobre o uso das espécies vegetais que se encontram na Caatinga com finalidades terapêuticas, devido aos metabólitos secundários presentes, como o lupeol este trabalho tem por objetivo comparar os efeitos antineoplásicos e antioxidantes do triterpenóide lupeol, encontrado nas plantas da caatinga, através de um estudo *in silico*.

METODOLOGIA

Ensaio *in silico*

Substância-teste

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

Testes farmacológicos *in silico*

Para o estudo das propriedades do lupeol foi escolhido o software Previsão do espectro de atividade para substâncias (PASS) online, sendo um software gratuito projetado para avaliar o potencial biológico geral de uma molécula orgânica *in silico* sobre o organismo humano, em que fornece previsões simultâneas de diversos tipos de atividades biológicas com base na estrutura dos compostos orgânicos. Por meio deste, é possível ter previsões simultâneas de múltiplos tipos de atividades biológicas com base na estrutura dos compostos orgânicos, além de permitir estimar o potencial de atividade de uma substância, podendo esta ser classificada como índices Pa (probabilidade "de ser ativo") e Pi (probabilidade "de ser inativo"), podendo ser acessado pelo endereço: (<http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>) (SRINIVAS et al., 2014).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Na análise do potencial biológico de uma molécula orgânica quando em contato com o organismo humano pelo software Pass Online®, o lupeol revelou um bom resultado para a probabilidade de ativação (pa), em relação aos valores da propriedade de inativação (pi) tanto para a atividade antineoplásica (tabela 1), como para a atividade antioxidante (tabela 2). Além de revelar probabilidades de ser ativado para outros tipos de atividades.

Comparando os valores de "pa" dos dois tipos de atividades destacadas, observa-se que o valor de "pa" foi mais elevado em relação a atividade antineoplásica, obtendo um valor de 0,950 quando comparado a atividade antioxidante que apresentou um valor de 0,36.

Tabela 1 – Atividade antineoplásica do lupeol *in silico*.

Atividades	Pa	Pi
Antineoplásico (geral)	0,950	0,004
Antineoplásico (câncer cerebral)	0,223	0,089
Antineoplásico (câncer de mama)	0,649	0,004
Antineoplásico (carcinoma)	0,649	0,004
Antineoplásico (câncer cervical)	0,727	0,004
Antineoplásico (câncer de colo)	0,830	0,004
Antineoplásico (câncer colorretal)	0,835	0,004
Antineoplásico (câncer endócrino)	0,695	0,001
Antineoplásico (glioblastoma multiforme)	0,189	0,077
Antineoplásico (câncer de fígado)	0,174	0,120
Antineoplásico (câncer de pulmão)	0,849	0,004
Antineoplásico (leucemia linfocítica)	0,182	0,044
Antineoplásico (linfoma)	0,144	0,113
Antineoplásico (melanona)	0,857	0,003
Antineoplásico (câncer do ovário)	0,820	0,003
Antineoplásico (câncer de pâncreas)	0,820	0,003
Antineoplásico (carcinoma de células escamosas)	0,338	0,010
Antineoplásico (câncer de tireóide)	0,740	0,000

Tabela 2 – Atividade antioxidante do Lupeol *in silico*.

Atividades	Pa	Pi
Antioxidante	0,361	0,016
Anti- inflamatória	0,488	0,031
Citoprotetor	0,671	0,009
Hepatoprotetor	0,918	0,002
Limpador de óxido nítrico	0,427	0,002
Vasoprotetor	0,315	0,141

Tabela 3 – Comparação da atividade antineoplásica e antioxidante *in silico*.

Atividades	Pa	Pi
Antineoplásica	0,950	0,004
Antioxidante	0,361	0,016

O bioma caatinga possui uma vasta variedade de espécies vegetais, muitas delas endêmicas e adaptadas às condições de estresse ambiental característicos das regiões semiáridas, como baixa pluviosidade, temperaturas elevadas e altas taxas de evapotranspiração. Assim, estudos recentes apontam espécies vegetais da caatinga como fontes promissoras de biomoléculas que apresentam atividades biológicas importantes, e as atividades anticoagulante e antioxidante poderiam ser destacadas entre elas (TROVÃO et al., 2007; ARCOVERDE et al., 2014; FÉLIX-SILVA et al., 2014)

Albuquerque e Oliveira (2007) avaliaram as inferências do uso de plantas medicinais por comunidades rurais da Caatinga e observaram que apesar de as espécies exóticas serem uma fração significativa da flora medicinal local, as espécies nativas apresentam um maior percentual de uso e indicações, destacando-se as espécies *Amburana cearensis*, *Myracrodruon urundeuva*, *Anadenanthera colubrina*, *Obtusifolium sideroxylon*, e *Ziziphus joazeiro*.

Com relação aos triterpenóides vários deles mostraram-se promissores como agentes antineoplásicos e exibem atividade antiproliferativa quando testados contra várias linhagens celulares de câncer. Esses triterpenóides incluem membros pertencentes às diferentes famílias. Relatórios recentes mostraram que os triterpenos inibem diretamente o crescimento de tumores, a progressão do ciclo celular e induzem a apoptose de células tumorais em situações *in vitro* e *in vivo* (SALEEM et al., 2009). Dentre os triterpenóides promissores como agentes antineoplásicos, destaca-se o Lupeol, objeto de estudo deste trabalho.

De forma corroborativa para este estudo, segundo Araújo (2012) as espécies da Caatinga, *J. molissima* e *M. urundeuva*, são consideradas as espécies com alta atividade antioxidante.

CONCLUSÃO

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

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE U. P., and OLIVEIRA R. F.. Is the use-impact on native Caatinga species in Brazil reduced by the high species richness of medicinal plants? **Journal of Ethnopharmacology**, vol. 113, no. 1, pp. 156–170, 2007.

ALVES, Jose Jakson. Geoecologia da caatinga no semi-árido do Nordeste brasileiro. **CLIMEP-Climatologia e Estudos da Paisagem**, v. 2, n. 1, 2007.

ARAÚJO, Thiago Antonio de Sousa. Atividade antioxidante de plantas medicinais da caatinga e mata atlântica: aspectos etnobotânicos e ecológicos. 2012.

ARCOVERDE, J. H. V.; CARVALHO, A. S.; NEVES, F. P. A.; PAIVA, P. M. G.; NAPOLEÃO, T. H.; CORREIA, M. T. S.; SILVA, M. V.; CARNEIRO-DA-CUNHA, M. G. Screening of Caatinga plants as sources of lectins and trypsin inhibitors. **Natural Product Research**, v. 28, n. 16, p. 1297–1301, 18 ago. 2014.

DELBONE, C. A.C.; LANDO, R. L. Importância ecológica e evolutiva dos principais grupos de metabólitos secundários nas espécies vegetais. **Congresso de Educação do Norte Pioneiro**. 10ª edição. UENP-CCNE-CLACampus Jacarezinho. 2010. ISSN-1808-3579.

FÉLIX-SILVA, J.; SOUZA, T.; CAMARA, R. B. G.; CABRAL, B.; ILVA-JUNIOR, A. A.; REBECCHI, I. M. M.; ZUCOLOTTI, S. M.; ROCHA, H. A. O.; FERNANDES-PEDROSA, M. F. In vitro anticoagulant and antioxidant activities of *Jatropha gossypifolia* L.(Euphorbiaceae) leaves aiming therapeutical applications. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 14, n. 1, p. 405, 2014.

GIULIETTI, A. M.; QUEIROZ, L. P.; CONCEIÇÃO, A. A. Diversidade e caracterização das fanerógamas do semi-árido brasileiro. Vol. 1. Recife: **Associação Plantas do Nordeste**. p. 488, 2006,

GOMES, Erbs Cintra et al. Plantas da caatinga de uso terapêutico: levantamento etnobotânico. **Engenharia Ambiental: Pesquisa e Tecnologia**, v. 5, n. 2, 2008.

PEREIRA, R. J.; CARDOSO, M. G. Metabólitos secundários vegetais e benefícios antioxidantes. **Journal of Biotechnology and Biodiversity**. Vol. 3, nº 4: p. 146-152. 2012. ISSN-2179-4804.

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

SRINIVAS, N.; SANDEEP, K. S.; ANUSHA, Y.; DEVENDRA, B. N. In Vitro Cytotoxic Evaluation and Detoxification of Monocrotaline (Mct) Alkaloid: An In Silico Approach. **Int. Inv. J. Biochem. Bioinform.**, v.2, n.3, p.20-29, 2014.

TROVÃO, Dilma M. et al. Variações sazonais de aspectos fisiológicos de espécies da Caatinga. **R. Bras. Eng. Agríc. Ambiental** v. 11, n. 3, p. 307–311, 2007.

VIRTUOSO, S. et al. Estudo preliminar da atividade antibacteriana das cascas de *Erythrina velutina* Willd., Fabaceae (Leguminosae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 2, p. 137-142, 2005.