

TRITERPENOS: UMA REVISÃO DE SEU POTENCIAL CITOTÓXICO

TRITERPENES: A REVIEW OF THEIR CYTOTOXIC POTENCIAL

Dandara Magalhães Soares Nascimento [danda.nascimento07@gmail.com]¹

Anne Caroline Candido Gomes [anne.gomes@ifrrj.edu.br]²

¹IFRJ/CReal – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro –
Campus Realengo – Aluno Curso: Bacharelado em Farmácia

²IFRJ/CReal – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro –
Campus Realengo – Professor Curso: Bacharelado em Farmácia

RESUMO

O avanço da tecnologia permite a descoberta de diversas moléculas farmacologicamente ativas derivadas de plantas e fungos, entre as quais encontram-se substâncias inibidoras da proliferação celular. Dentre estas substâncias se destacam os triterpenos, metabólitos secundários biossintetizados a partir da via do mevalonato e que apresentam 30 átomos de carbono em seu núcleo básico. Estudos científicos têm demonstrado que estes compostos conseguem tanto agir como fármaco sinergista, auxiliando na potencialização e redução da toxicidade de fármacos já utilizados no mercado, como também podem apresentar capacidade citotóxica alta, se tornando alvo de estudos e potenciais candidatos a fármacos para tratamento do câncer por sua atividade supressora e apoptótica de células cancerígenas. Este trabalho se concentra em uma revisão a respeito da citotoxicidade de triterpenos descritos na literatura. A revisão resultou em 11 artigos, onde foi possível observar que os triterpenos com modificações estruturais apresentaram efeitos citotóxicos mais elevados do que os triterpenos não modificados, tais alterações demonstraram que algumas posições para determinados grupamentos podem ser vantajosas no que diz respeito a citotoxicidade, pois permitem a melhor absorção do composto pela célula e aumento de citotoxicidade com seletividade celular pela substância. As substâncias relatadas na presente pesquisa demonstraram a possibilidade de atuação por vias de sinalização alternativas aos medicamentos sintéticos, demonstrando a possibilidade de menor ocorrência de efeitos adversos.

PALAVRAS-CHAVE: Produtos naturais, triterpenos; citotoxicidade

ABSTRACT

The advancement of technology allows the discovery of several pharmacologically active molecules derived from plants and fungi, among which are substances that inhibit cell proliferation. Among these substances, triterpenes stand out, secondary metabolites biosynthesized from the mevalonate pathway and which have 30 carbon atoms in their basic nucleus. Scientific studies have shown that these compounds can both act as a synergistic drug, helping to potentiate and reduce the toxicity of drugs already used in the market, as well as having high cytotoxic capacity, becoming the target of studies and potential candidates for drugs for cancer treatment due to their suppressive and apoptotic activity of cancer cells. This paper focuses on a review of the cytotoxicity of triterpenes described in the literature. The review resulted in 11 articles, where it was possible to observe that triterpenes with structural modifications presented higher cytotoxic effects than unmodified triterpenes, such alterations demonstrated that some positions for certain groups can be advantageous with regard to cytotoxicity, as they allow better absorption of the compound by the cell and increased cytotoxicity with cellular selectivity by the substance. The substances reported in the present study demonstrated the possibility of acting by alternative signaling pathways to synthetic drugs, demonstrating the possibility of lower occurrence of adverse effects.

KEYWORDS: Natural products, triterpenes; cytotoxicity

INTRODUÇÃO

Câncer é o nome dado a doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, estas conseguem se agrupar e causar metástases em outros órgãos e tecidos diferentes de onde se originaram. Em 2022 o INCA (Instituto Nacional do Câncer) realizou uma pesquisa que resultou em uma estimativa preocupante, são esperados 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025. O tratamento tradicional desta doença inclui radioterapia e quimioterapia, onde são relatados diversos efeitos adversos pelos usuários destas terapias, entre elas se destacam: queda de cabelo, ardor, formigamento, leões na boca, dor de cabeça, dores nas mãos, pés e musculares de estômago (PEREIRA et al., 2020).

Os produtos naturais representam um grande potencial farmacológico, uma vez que podem fornecer moléculas diversas com mecanismos diferenciados para tratamento e prevenção da patologia. Nisto se destacam os triterpenos, metabólitos secundários biossintetizados da via do mevalonato que apresentam 30 carbonos em seu núcleo básico, onde estes esqualenos sofrem reações de oxidação e ciclização até se apresentarem em sua forma final, a qual é extraída de plantas e fungos (DEWICK, 2002).

Diante da premissa levantada no paragrafo acima, há o seguinte questionamento: Será que é possível encontrar moléculas triterpênicas com resultados melhores, ou ao menos com potencial de melhoramento dos fármacos que já são utilizados em atualidade? Em 2021 Tang e colaboradores realizaram uma pesquisa a respeito do composto triterpênico ácido ursólico, onde demonstrou que seu uso como fármaco sinergista combinado com a cisplatina fez com não houvesse apenas inibição do crescimento de tumores na osteossarcoma de ratos, mas também se constatou redução de toxicidade da cisplatina até certo ponto, tornando-a mais segura para uso clínico. Isto porque o ácido ursólico sinergiza com a cisplatina para ativar a autofagia; atuando na degradação da ferritina, causando um grande acúmulo de ferro livre e peroxidação lipídica. Isto leva a danos ao DNA, interrupção da homeostase mitocondrial e inibição proliferativa celular.

Desta forma esta pesquisa torna-se importante na busca de novos compostos que tragam resultados favoráveis no tratamento do câncer, e que tenham efeitos adversos mínimos em células saudáveis. O objetivo desta pesquisa é apresentar a citotoxicidade de triterpenos da literatura, bem como sua origem; elucidando os mecanismos de ação de algumas moléculas encontradas, demonstrando seu potencial uso terapêutico como fármaco oncológico e apresentar sua eficácia contra células neoplásicas diversas.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA: Alterações demográficas, como o crescimento da população mundial alinhada com o aumento de expectativa de vida conduziram a um número crescente de doentes oncológicos (KAZAKOVA et al. 2021, p.1). O câncer segue sendo uma das maiores causas de morte no mundo, e cada vez mais se estuda novas formas de combate a esta doença hostil.

Muitas são as dificuldades enfrentadas pelos usuários que necessitam de tratamentos antitumorais, seja pelo preço exorbitante para acesso a cirurgias e fármacos, ou pela resistência celular aos tratamentos convencionais (ROCHA, 2015).

Nos últimos anos, um grande número de produtos naturais tem apresentado destaque como potenciais agentes inibidores da proliferação celular, indutores de apoptose, supressores de angiogênese, além de retardar a metástase e melhorar a ação de outras substâncias quimioterápicas, exibindo, portanto, boa atividade anticancerígena (FERREIRA, 2014). Dentre estes produtos, destacam-se os triterpenos, metabólitos secundários biossintetizados por plantas, invertebrados marinhos e fungos, e considerados como protótipos para o desenvolvimento de agentes antitumorais inovadores (KAZAKOVA et al., 2021).

Diante do pressuposto, faz-se necessário o aprofundamento sobre quais as substâncias triterpênicas apresentam citotoxicidade necessária para a inibição ou apoptose de células anormais em crescimento desordenado, servindo como fármaco ativo ou medicamento sinergista no tratamento de tumores malignos. Um exemplo de composto com tal potencial é o triterpeno glicosado fondosídeo A, isolado da *Cucumaria frondosa*, composto estudado por Ferreira (2014), este causou a diminuição da possibilidade de replicação da célula A549 (adenocarcinoma pulmonar), através da inversão no crescimento da angiogênese basal e bFGF (fator de crescimento de fibroblastos) e da redução da densidade de microvasos presentes no tecido cancerígeno.

METODOLOGIA

O presente trabalho é fruto de uma pesquisa qualitativa, feita nos repositórios digitais: PubMed, Science Direct e Google Acadêmico. A busca dos documentos nos repositórios digitais, a respeito da citotoxicidade dos triterpenos, se deu nos recortes temporais do período de 1 de janeiro de 2018 até 31 de agosto de 2023, e para auxiliar na busca dos artigos foram utilizados como palavras-chaves os termos produtos naturais, triterpenos e citotoxicidade. Os artigos e estudos são de língua inglesa.

Foram encontrados 93 artigos, dentre estes apenas 11 foram utilizados no presente trabalho. Isto porque como critério de exclusão foram analisados se os estudos tinham o foco em triterpenos; se os artigos estavam completos, ou seja, se citavam o nome do triterpeno, origem, espécie, alvo celular, tipo de teste, concentração citotóxica e controle utilizado para comparação; se os compostos tinham mais informações e detalhamento que explicava seu mecanismo de ação, e até mesmo se citava a parte da estrutura considerada importante para a ação citotóxica do composto.

Desta forma, dentre os 93 artigos encontrados: 63 continham como objeto de estudo outros metabólitos secundários, 7 artigos discursavam sobre triterpenos, porém estavam com dados incompletos, e outros 7 artigos discursavam sobre os triterpenos e estavam com os dados completos, porém não havia detalhamento sobre o composto estudado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Encontrar drogas antitumorais com alta eficiência e baixa toxicidade tornou-se uma tarefa urgente, e inúmeros pesquisadores ao redor do globo se dedicaram em descobrir moléculas bioativas. Visto esta urgência, o presente trabalho analisou 11 artigos encontrados em repositórios digitais, com o objetivo de reunir os triterpenos já descritos em literatura, onde se conseguiu perceber diferenças quanto à origem do composto, onde estes foram agrupados em 2 subdivisões: compostos triterpênicos de origem natural e compostos triterpênicos de origem sintética.

1. COMPOSTOS TRITERPÊNICOS DE ORIGEM NATURAL

Donga e colaboradores (2019) relataram que os triterpenóides de serratenos possuem diversas atividades antitumorais. O desempenho dos compostos foi medido através de teste CCK-8 (Cell Counting Kit-8), que determinou a concentração Inibitória média (CI₅₀) dos compostos. A substância utilizada como controle foi a Estautosporina, nas concentração de 0,17 µM para células NCCI-H226 (célula pulmonar), 0,38 µM para célula NCI-H441 (adenocarcinoma pulmonar) e 0,03 µM em células HepG2 (carcinoma hepatocelular).

Os triterpenos serratenos estão ligados a inibição da colinesterase e β-secretase. Os compostos serrat A, serrat C e serrat E exibiram citotoxicidade contra linhagens celulares de câncer de pulmão, demonstrando CI₅₀ 21,78 µM, 43,18 µM e 58,91 µM respectivamente. Já os compostos serrat B, serrat E e 16-oxoliclanitina inibiram moderadamente as células de

hepatocarcinoma, com CI_{50} de 35,25 μM , 59,19 μM e 23,66 μM respectivamente. Além disso, os compostos serrat A, serrat B e serrat E exibiram efeitos de inibição da proliferação de linhagens celulares de câncer de pulmão humano em extensão variável (Donga et al., 2019).

Liu e colaboradores (2019) versam sobre os diversos compostos triterpenóides do tipo lanostano e ergosteróides encontrados na *Omphalia lapidescens*, um macrofungo medicinal chinês. O composto ergosterol (22*E*,24*R*)-ergosta-7,9(11),22-trien-3 β ,5 β ,6 α -triol apresentou citotoxicidade significativa contra células de adenocarcinoma mamário (MDA-MB-231) e carcinoma gástrico (HGC-27), onde apresentam CI_{50} de 6,74 μM e 7,96 μM respectivamente. O estudo faz uma comparação do composto citado acima com o seu controle, Paclitaxel, nas concentrações 2,27 nM (célula MDA-MB-231) e 14,18 nM (célula HGC-27) e, por isso, foi escolhida pelos autores para investigações detalhadas sobre seu mecanismo de ação apoptótico.

A coloração com fluorescência de Hoechst 33342 e testes *Western blot* demonstraram que o (22*E*,24*R*)-ergosta-7,9(11),22-trien-3 β ,5 β ,6 α -triol induziu apoptose em células MDA-MB-231 através da diminuição da expressão de procaspase-3 e da regulação positiva da expressão Bax/Bcl-2. Já nas células HGC-27 também houve uma tendência semelhante de regulação negativa da procaspase-3 e aumento da expressão de Bax/Bcl-2, porém não houve diferença significativa entre o grupo de controle e alguns tipos de amostras (Liu et al., 2019).

É interessante observar que as diferenças estruturais mínimas possuem grande influência na citotoxicidade ou não das moléculas, a esterificação de OH-3 da substância ácido eburicóico resultou no composto acetato de ácido eburicóico que é ativo com valores de IC_{50} de 29,63 μM contra células MDA-MB-231 e 16,03 μM em células HGC-27. Estes dados revelam que o grupo funcional 3-Oac é relevante para o efeito citotóxico. Outros compostos possuem relatos parecidos, como os compostos (22*E*,24*R*)-ergosta-7,9(11),22-triene-3 β ,5 β ,6 α -triol e (22*E*)-ergosta-7,22-diene-3 β ,5 β ,6 α -triol que possuem estruturas semelhantes, sendo que o (22*E*,24*R*)-ergosta-7,9(11),22-trien-3 β ,5 β ,6 α -triol (Figura 1) é mais citotóxico do que (22*E*)-ergosta-7,22-dien-3 β ,5 β ,6 α -triol (Figura 2). Isto sugere que a presença de dupla ligação C9/C-11 desempenha um papel igualmente importante na mediação da citotoxicidade contra as células cancerígenas testadas (Liu et al., 2019).

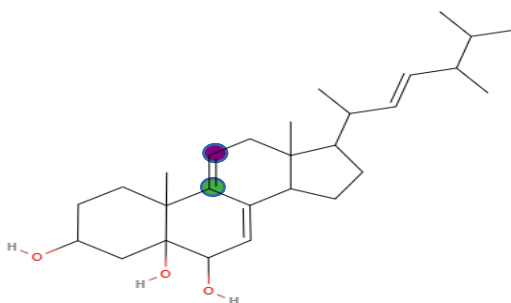


Figura 1: Estrutura molecular do composto (22*E*,24*R*)-ergosta-7,9(11),22-trien-3 β ,5 β ,6 α -triol, onde o carbono 9 está sinalizado com o círculo de cor verde enquanto o carbono 11 está marcado pelo círculo de cor roxa.

Fonte: Elaborado pelos autores

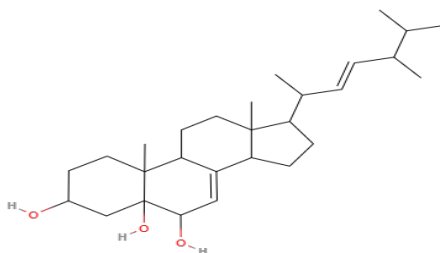


Figura 2: Estrutura molecular do composto (22E)-ergosta-7,22-dien-3β,5β,6α-triol

Fonte: Elaborada pelos autores

Małaczewska; Łukowska; Lazuń (2021) investigaram a citotoxicidade basal da betulina para fibroblastos de peixe (BF-2) e murinos (NIH/3T3), nesta pesquisa a toxicidade dos triterpenos foi medida através da concentração citotóxica média (CC₅₀) para sua comparação com o controle Dimetilsufóxido.

Foi utilizado quatro testes colorimétricos que permitiram uma avaliação preliminar dos possíveis mecanismos de citotoxicidade do composto para avaliar o grau de toxicidade da betulina: o ensaio MTT, foi utilizado para avaliação da atividade mitocondrial, o ensaio NRU, para avaliação da integridade da membrana lisossomal e o ensaio SRB, para determinação do teor de proteínas totais. Todos os valores do resultado da pesquisa, assim como o valor de concentração do controle utilizado para comparação dos testes, estão disponíveis no quadro 1. O estudo concluiu que há claramente uma sensibilidade particularmente elevada das mitocôndrias (demonstrada pelo ensaio MTT) ao efeito da betulina. Isto porque para as células neoplásicas o principal mecanismo responsável pela atividade citotóxica da betulina é presumido ser a estimulação mitocondrial, e um mecanismo análogo pode ocorrer em células não cancerosas (Małaczewska, Łukowska, Lazuń, 2021)

Ma e colaboradores (2022) pesquisaram sobre o isolamento de sete triterpenos do tipo lanostanos da planta *Ganoderma luteomarginatum*, onde dois compostos, lanosta-7,9(11)-dieno-3-oxo-24,26-diol-25-metoxi e ganoderiol A, apresentaram citotoxicidade contra três linhagens de células cancerígenas humanas. Os compostos lanosta-7,9(11)-dieno-3β-acetiloxi-24,25-diol e ganoderiol F exibiram citotoxicidade significativamente seletiva contra células leucêmicas K562 com valores de IC₅₀ de 8,59 e 8,82 μ/mL, respectivamente.

Verificou-se que os triterpenóides do tipo lanostano podem causar parada do ciclo celular pela regulação *negativa* da ciclina D1 na fase G1 de crescimento celular e inibição da atividade da PKC na fase de crescimento G2. Além disso, estes triterpenos também previnem metástases tumorais modulando MMPs e IL-8 e inibem a excreção de citocinas inflamatórias (Ma et al., 2022).

2.COMPOSTOS TRITERPÊNICOS DE ORIGEM SINTÉTICA

Kahnt e colaboradores (2019) relataram a síntese de vários conjugados amina-espaçados de ácido ursólico (AU) e ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetracético (DOTA), estes foram preparados contendo vários espaçadores de oligometileno-diamina.

Dentre os diversos compostos sintetizados, dois apresentaram bons resultados contra a célula de melanoma A375, os conjugados Tri-terc-butil 2,2',2''-[10-[2-[4-(3 β -acetiloxi-urs-12-en-28-óleo)piperazina-1-il]-2-oxoetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil]triacetato e Tri-terc-butil 2,2',2''-[10-[3 β -acetiloxi-urs-12-en-28-oolamino)etil]amino-2-oxoetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil] triacetato, que foram selecionados para investigações adicionais (Kahnt et al., 2019).

As células A375 foram tratadas com o composto Tri-terc-butil 2,2',2''-[10-[2-[2-(3 β -acetiloxi-urs-12-en-28-oolamino)etil]amino-2-oxoetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil]triacetato as quais foram avaliadas por microscopia que demonstraram células viáveis, sendo que alguma destas apresentavam rupturas de membrana celular. Além disso, o número de células vitais diminuiu em relação ao controle de 86,1% para 36,7%. Uma investigação extra sobre o ciclo celular mostrou um número reduzido de células em fases G1/G0, G2/M, como na fase S, onde grande parte destas células foram deslocadas para a região subG1 (Kahnt et al., 2019).

As células A375 também foram tratadas com o conjugado Tri-terc-butil 2,2',2''-[10-[2-[4-(3 β -acetiloxi-urs-12-en-28-óleo)piperazina-1-il]-2-oxoetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil]triacetato por 48 horas. As investigações feitas com fluorescência pela coloração AO/PI demonstraram rupturas na membrana plasmática. Também foi realizado um mapeamento a respeito da sua interferência no ciclo celular, demonstrando que as células que sofreram a intervenção com esta molécula apresentaram uma distribuição de DNA bastante ampla. O mapeamento também demonstrou que as fases G1/G0, G2/M e S foram reduzidas com aumento de células com conteúdo de DNA diminuído com prevalência na região subG1 (Kahnt et al., 2019).

Além da célula A375, os compostos Tri-terc-butil 2,2',2''-[10-[2-[4-(3 β -acetiloxi-urs-12-en-28-óleo)piperazina-1-il]-2-oxoetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil]triacetato e Tri-terc-butil 2,2',2''-[10-[2-[2-(3 β -acetiloxi-urs-12-en-28-oolamino)etil]amino-2-oxoetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil] triacetato apresentaram boa atividade citotóxica também contra as células cancerígenas HT29, MCF-7, FaDu e A2780, 2,2',2''-[10-[2-[2-(3 β -acetiloxi-urs-12-en-28-oolamino)etil]amino-2-oxoetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil]triacetato apresentaram boa atividade citotóxica também contra células cancerígenas de outros tecidos, como HT29, MCF-7, FaDu e A2780. A atividade citotóxica chega a valores de concentração eficaz (EC₅₀) de 0,61 μ M em comparação com o cloridrato de doxorubicina concentração de 0,07 μ M, utilizado como controle. Os valores de EC₅₀ dos compostos sintetizados pela equipe de Kahnt, bem como as células testadas e seus resultados, estão no quadro 1 (Kahnt et al., 2019).

Kraft e colaboradores (2020) relataram que os marcadores de fluorescência Saririum P e Q foram sintetizados e conjugados com ácidos triterpenóicos espaçados. O estudo constatou que a presença de um cátion não é suficiente para obter boa citotoxicidade nas células tumorais. Os resultados dos ensaios feitos pelos pesquisadores supracitados mostraram que os derivados de safirínio P 2,2,5,7-Tetrametil-2,3-dihidro-1h-imidazol[1,2-a]piridina-4-ium-8-carboxilato e 4,5',7'-Trimetil-3'H-siro[piperazina-1,2'[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina]-1-ium-8'-carboxilato não são citotóxicos até uma concentração de 30 μ M.

Experimentos de imagem de fluorescência revelaram que os compostos citados acima não são absorvidos pelas células, o que explica suas não citotoxicidade. Quando estes compostos foram conjugados ao ácido betulínico houve aumento na citotoxicidade, onde a substância (3 β) 3-acetiloxi-28-{4-[(2,2-digexil-5,7-dimetil-2,3-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-2-ium-8-yl)carbonila]-1-piperazinil-28-oxolup-20(29)-ene clorita apresentou boa citotoxicidade para as células A2780 (carcinoma ovariano) de EC₅₀=4,6 μ M e EC₅₀=7,5 μ M em HT29 (células de adenocarcinoma colorretal). É importante citar que este composto não apresenta

citotoxicidade seletiva, uma vez que para fibroblastos não malignos (NIH 3T3) foi observado $EC_{50}=6,6 \mu M$ (Kraft et al., 2020).

Heise e colaboradores (2022) abordaram em sua pesquisa os ácidos triterpenóicos pentacíclicos (betulínico, oleanóico, ursólico e platânico) acetilados unidos a aminas e derivados de piperazina ou homopiperazina. Onde o composto derivado do ácido ursólico, conjugado a uma amida homopiperazinil, 3β -Acetiloxi-28-[4-[3-(2,3,6,7,12,13,16,17-octahidro1H,5H,11H,15H)pirido[3,2,1-ij]pirido[100,200,300:10,80]quinolino[60,50:5,6]pirano[2,3]quinolina-4-ium-9-il)benzoil]homo piperazina-1-il]-28-oxo-urs-12-en cloreto apresentou $EC_{50}= 0,05 \mu M$ para células de câncer de ovário A2780, sendo menos citotóxica para fibroblastos não malignos. Este composto também apresentou atividade citotóxica para as células HT29, adenocarcinoma de cólon e MCF7, câncer de mama, com EC_{50} de 0,05 e 0,05 μM respectivamente.

O ensaio demonstrou que a citotoxicidade depende de alguns fatores, como o tipo de triterpeno utilizado, e estrutura. Pois os compostos derivado da Desidroabietilamina se apresentaram menos citotóxicos do que aqueles com estrutura triterpenóide pentacíclica. Ao passo que as amidas na posição C-28 foram, em sua maioria mais ativas do que os ésteres análogos, enquanto uma ligação direta de uma porção de rodamina B à estrutura triterpenóide resultou em compostos com seletividade significativamente reduzidas (Heise et al., 2022).

Hodoň e colaboradores (2022) descreveram em sua pesquisa a respeito dos derivados de pirazina e piridinas triterpenóides citotóxicos, onde os compostos (5-Metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metil lup-2-eno [2,3-b]piridina-28-oate, (5-Metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil lupa-2,20(29)-dieno [2,3-b]piridina-28-oate, (5-Metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 3-oxolup-20(29)-en-28-oate, 30-Oxolupa-2,20(29)-dieno [2,3-b]piridina-28-ácido óico e Lup-2-eno [2,3-b]piridina-28-ácido óico apresentaram citotoxicidade contra diversas células. O destaque foi para o Lup-2-eno [2,3-b]piridina-28-ácido óico, que apresentou citotoxicidade contra células leucêmicas resistentes a medicamentos, CEM-DNR (resistente à daunorrubicina) e K562-TAX (resistente a taxol). Demais células testadas pelos compostos, assim como valores de EC_{50} , estão disponibilizadas no quadro 1.

As substâncias supracitadas acima foram submetidas a testes de estabilidade microssomal, que demonstrou que todos estes compostos não são metabolizados rapidamente por enzimas do microssoma hepático. Também foi realizado ensaios de permeabilidade MDCK-MDR1, apontando que eles possuem pouca capacidade de atravessar a barreira hemato-encefálica. Demais células testadas, e informações, sobre os compostos citados acima estão disponibilizados no quadro 1 (Hodoň et al., 2022).

O composto (5-Metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil3-oxolup-20(29)-en-28-oate foi escolhido para estudos aprofundados sobre seu mecanismo de apoptose. Esta molécula induz a apoptose através da acumulação das proteínas *Bax* e *Bird*, estes quando em excesso interagem entre si e são deslocados do citoplasma para a membrana mitocondrial. Isto aumenta a sua permeabilidade e favorece a liberação de citocromo c da mitocôndria, além de também ativar a caspase-9, responsável por ativar outras caspases que degradam componentes celulares (Hodoň et al., 2022).

Heise e colaboradores (2023) expuseram que o conjugado de ácido asiático e rodamina 101 (2α , 3β , 4α) 2,3,23-Tris(acetoxi)-28-[4-[3-(2,3,6,7,12,13,16,17-octahidro-1H,5H,11H,15H)pirido [3,2,1-ij] pirido [1'',2'',3'':1',8'] quinolina [6',5',:5,6] pirano [2,3-f] quinolina-4-ium-9-il)benzoil]1,5-diazocano-1-il]-28-oxo-olean-12-en Cloreto inibiu a proliferação e induziu a apoptose células de câncer de mama resistente a hormônios (MD-MB-231), apresentando $IC_{50}= 0,60 nM$. O composto também inibiu a proliferação da célula de câncer de mama HS578T, com IC_{50} de 127 nM. O controle utilizado foi o dimetilsufóxido na concentração de 0,01 nM com 100% de viabilidade celular.

O trabalho de Heise e colaboradores se concentrou em sintetizar compostos suficientemente citotóxicos contra linhas celulares cancerígenas triplo-negativas, carcinomas com ausência de receptores de progesterona, estrógeno e receptor 2 de fator de crescimento epidérmico humano, conhecida como HER2 (MARTINS et al, 2016). Estes tumores são considerados mais perigosos, por conta de sua rápida evolução e alto risco de metástase. Para a pesquisa foram selecionadas as células de câncer de mama MDA-MB-231 e HS578T (Heise et al, 2023).

Um trabalho anterior, realizado pela mesma equipe de pesquisa mostrou que substâncias derivadas da rodamina B e rodamina 101 são capazes de discernir entre células malignas e não malignas, além de afetar a síntese de ATP mitocondrial. Logo era esperado que estes compostos aumentassem a citotoxicidade dos triterpenos ao serem conjugados. Notavelmente, o composto (2 α ,3 β ,4 α)2,3,23-Tris(acetoxi)-28-[4-[3-(2,3,6,7,12,13,16,17-octahidro-1H,5H,11H,15Hpirido[3,2,1-ij]pirido[1'',2'',3'':1',8'])quinolina[6',5':5,6]pirano[2,3-f]quinolina-4-ium-9-il)benzoil]1,5-diazocano-1-il]-28-oxo-olean-12-en Cloreto se comportou como um *mitocan* e induziu a parada de crescimento das células resistentes MDA-MB-231 e HS578T. A pesquisa também destaca outro composto, que está detalhado no quadro 1 (Heise et al, 2023).

O quadro 1 reúne mais informações a respeito de compostos triterpênicos que foram testados, e obtiveram sucesso, em mais de uma linhagem celular. Além de mencionar outros compostos também promissores, pesquisados ou sintetizados pelos cientistas já citados durante o trabalho, que não foram apontados no tópico resultado e discussão.

Quadro 1: Triterpenos com grande potencial como medicamento para uso oncológico

Triterpeno	Origem	Espécie	Alvo celular	Tipo de teste	Resultado/ IC ₅₀ , EC ₅₀ , CC ₅₀	Controle	Fonte
Betulina	Natural	<i>Ziziphus joazeiro</i> Mart.	NIH/3T3 Fibroblasto de murino	MTT NRU SRB	01,58 µg/mL 15,62 µg/mL 10,87 µg/mL	<i>Dimetilsulfóxido</i> 2,98 µg/mL (MTT)	(MAŁACZEWSKA; ŁUKOWSKA; LAZUŃ, 2021)
Betulina	Natural	<i>Ziziphus joazeiro</i> Mart.	BF-2 Fibroblasto de peixe	MTT NRU SRB	05,03 µg/mL 27,61 µg/mL >31,2 µg/mL	<i>Dimetilsulfóxido</i> 5,03 µg/mL (MTT)	
Tri-terc-butil 2,2',2''-[10-[2-[2-(3 β -acetiloxiurs-12-en-28-oilamino)etil]amino-2-oxoetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil]triacetato	Sintética	-	A2780 câncer de ovário	SRB	0,82 µM	<i>Cloridrato de Doxorubicina</i> 0,06 µM	(KAHNT, et al., 2019)
Tri-terc-butil 2,2',2''-[10-[2-[2-	Sintética	-	HT29	SRB	0,61 µM	<i>Cloridrato de Doxorubicina</i>	

(3β-acetiloxi-urs-12-en-28-oilamino)etil]amino-2-oxoetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil]triacetato			câncer de colo			0,07 µM
Tri-terc-butil 2,2',2"-[10-[2-[2-(3β-acetiloxi-urs-12-en-28-oilamino)etil]amino-2-oxoetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil]triacetato	Sintética	-	MCF-7 câncer de mama	SRB	0,78 µM	Cloridrato de Doxorrubicina 0,05 µM
Tri-terc-butil 2,2',2"-[10-[2-[2-(3β-acetiloxi-urs-12-en-28-oilamino)etil]amino-2-oxoetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil]triacetato	Sintética	-	FaDu câncer de faringe	SRB	0,70 µM	Cloridrato de Doxorrubicina Não informado
Tri-terc-butil 2,2',2"-[10-[2-[4-(3β-acetiloxi-urs-12-en-28-óleo)piperazina-1-il]-2-oxoetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil]triacetato	Sintética	-	A375 melanoma	SRB	3,07 µM	Cloridrato de Doxorrubicina Não informado
Tri-terc-butil 2,2',2"-[10-[2-[4-(3β-acetiloxi-urs-12-en-28-óleo)piperazina-1-il]-2-oxoetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil]triacetato	Sintética	-	A2780 câncer de ovário	SRB	2,42 µM	Cloridrato de Doxorrubicina 6 µM
Tri-terc-butil 2,2',2"-[10-[2-[4-(3β-acetiloxi-	Sintética	-	HT29	SRB	0,81 µM	Cloridrato de

urs-12-en-28- óleo)piperazina- 1-yl]-2-oxoetil]- 1,4,7,10- tetraazaciclodod ecano-1,4,7- triil]triacetato			câncer de colo			<i>Doxorrubicina</i> 0,07 µM	
Tri-terc-butil 2,2',2"-[10-[2-[4- (3β-acetiloxi- urs-12-en-28- óleo)piperazina- 1-il]-2-oxoetil]- 1,4,7,10- tetraazaciclodod ecano-1,4,7- triil]triacetato	Sintética	-	MCF-7 câncer de mama	SRB	1,05 µM	<i>Cloridrato de Doxorrubicina</i> 0,05 µM	
Tri-terc-butil 2,2',2"-[10-[2-[4- (3β-acetiloxi- urs-12-en-28- óleo)piperazina- 1-il]-2-oxoetil]- 1,4,7,10- tetraazaciclodod ecano-1,4,7- triil]triacetato	Sintética	-	FaDu câncer de faringe	SRB	1,24 µM	<i>Cloridrato de Doxorrubicina</i> Não informado	
3β-Acetiloxi-28- [4-[3- (2,3,6,7,12,13,1 6,17-octahidro- 1H,5H,11H,15H -pirido[3,2,1- ij]pirido[100,200, 300:10,80]quino lina[60,50:5,6]pi rano[2,3 f]quinolina-4- ium-9- il)benzoil]homop iperazina-1-il]- 28-oxo-urs-12- en cloreto	Sintética	-	NIH/3T3 Fibroblasto de murino	SRB	0,03 µM	Desoxirrubicina 1 µM	HEISE; et al., 2022)
(5-Metil-2-oxo- 1,3-dioxol-4- il)metil lup-2-eno [2,3- b]piridina28- oate	Sintética	-	CCRF-CEM Leucemia	western blot	17µM	Células não tratadas (0 µM)	
(5-Metil-2-oxo- 1,3-dioxol-4-	Sintética	-	K562	western blot	0,03 µM	Células não tratadas (0 µM)	

il)methyl lup-2- eno [2,3- b]pyridine28- oate			Leucemia				
(5-Metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)methyl lup-2-eno [2,3-b]pyridina28-oate	Sintética	-	K562-TAX Leucemia, célula resistente a taxol	western blot	12 µM	Células não tratadas (0 µM)	(HODOŇ; et al., 2022)
(5-Metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)methyl 3-oxolup-20(29)-en-28-oate	Sintética	-	CCRF-CEM Leucemia	western blot	3,6 µM	Células não tratadas (0 µM)	
(5-Metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)methyl 3-oxolup-20(29)-en-28-oate	Sintética	-	CEM-DNR leucemia, célula resistente a daunorrubicina	western blot	0,49 µM	Células não tratadas (0 µM)	
(5-Metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)methyl 3-oxolup-20(29)-en-28-oate	Sintética	-	A549 adenocarcinoma alveolar	western blot	10 µM	Células não tratadas (0 µM)	
Lup-2-eno [2,3-b]pyridina-28-ácido óico	Sintética	-	CCRF-CEM Leucemia	western blot	6,3 µM	Células não tratadas (0 µM)	
Lup-2-eno [2,3-b]pyridina-28-ácido óico	Sintética	-	K562-TAX Leucemia, célula resistente a taxol	western blot	11 µM	Células não tratadas (0 µM)	
30-Oxolupa-2,20(29)-dieno [2,3-b]pyridina-28-ácido óico	Sintética		HeLa Cérvix	western blot	10 µM	Células não tratadas (0 µM)	
30-Oxolupa-2,20(29)-dieno [2,3-b]pyridina-28-ácido óico	Sintética	-	CCRF-CEM Leucemia	western blot	0,67 µM	Células não tratadas (0 µM)	
30-Oxolupa-2,20(29)-dieno [2,3-b]pyridina-28-ácido óico	Sintética	-	K562-TAX Leucemia, célula resistente a taxol	western blot	0,86 µM	Células não tratadas (0 µM)	

30-Oxolupa-2,20(29)-dieno [2,3-b]piridina-28-ácido óico	Sintética	-	MRC-5 célula pulmonar fetal humana	western blot	1,8 µM	Células não tratadas (0 µM)	
---	-----------	---	---------------------------------------	--------------	--------	-----------------------------	--

Fonte: Elaborado pelos autores.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diversos triterpenos citotóxicos são relatados na literatura, sendo possível observar que aqueles que foram submetidos a reações de modificação estrutural obtiveram maior eficiência quando comparados aos naturais, conseguindo, inclusive, superar a eficácia de fármacos já utilizados em terapias convencionais.

Essas modificações estruturais permitiram a visualização de alguns fatores e grupos funcionais que podem influenciar na citotoxicidade dos triterpenos, como: a absorção do produto pela célula ser relevante para aumento ou diminuição de eficácia do composto; foi possível observar também que triterpenos com amidas em determinadas posições são potencialmente mais citotóxicos do que seus análogos com ésteres. Além disso, substâncias derivadas da rodaminas B são citotóxicas e capazes de discernir entre células malignas e não malignas; porém, no caso dos triterpenos, esta seletividade dependerá da forma pela qual a rodamina será ligada à molécula, pois foi constatado que triterpenos ligados diretamente à rodamina B possuem seletividade reduzida.

Os triterpenos possuem potencial para atuar como agentes citotóxicos, promovendo apoptose ou efeito sinérgico quando associados a outras terapias farmacológicas. A vantagem da utilização dos produtos naturais, incluindo os triterpenos, é poder atuar por outra via de sinalização celular, o que pode estar relacionado a um menor risco de desenvolvimento de resistência pelas células tumorais e estarem atrelados a uma menor incidência de efeitos adversos quando comparados aos quimioterápicos sintéticos.

A presente pesquisa destaca os compostos lanosta-7,9(11)-dieno-3β-acetiloxi-24,25-diol, eficiente contra célula leucêmica, Lup-2-eno [2,3-b]piridina-28-ácido óico, eficiente contra célula leucêmica resistente a taxol, e (2α, 3β, 4α) 2,3,23-Tris(acetoxi)-28-[4-[3-(2,3,6,7,12,13,16,17-octahidro-1H,5H,11H,15H pirido [3,2,1-ij] pirido [1'',2'',3'':1',8'] quinolina [6',5',:5,6] pirano [2,3-f] quinolina-4-ium-9-il)benzoil]1,5-diazocano-1-il]-28-oxo-olean-12-en Cloreto, eficiente contra células de câncer de mama triplo-negativa, como os mais promissores no combate ao câncer. Isto porque estas substâncias possuem citotoxicidade seletiva contra células neoplásicas, com resultados próximos à substância controle utilizada.

REFERÊNCIAS

- DEWICK, P. M. Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach, 2^oed. Reino Unido: John Wiley & Sons Ltd, 2002. Acesso em: 27 de nov. 2023
- DONG, Q. et al. Cytotoxic polyhydroxy serratene triterpenoids from *Lycopodium complanatum*. *Bioorganic Chemistry*. China, p. 1-7, mar. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.03.011>>. Acesso em: 2 de nov. 2023
- FERREIRA, Maria Denise Leite. Terpenos: Potenciais Agentes Quimioterapêuticos de Fontes Naturais Usados Contra o Câncer de Pulmão. 2014. p. 38. Tese (Graduação em Farmácia)-Universidade Federal da Paraíba, Paraíba, 2014. Acesso em: 27 de nov. 2023
- HEISE, N. et al. Mitochondria-Targeting 1,5-Diazacyclooctane-Spacered Triterpene Rhodamine Conjugates Exhibit Cytotoxicity at Sub-Nanomolar Concentration against Breast Cancer Cells.

International Journal of Molecular Sciences. Alemanha, p. 1-20, jun. 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijms241310695>>. Acesso em: 2 de nov. 2023

_____. Rhodamine 101 Conjugates of Triterpenoic Amides Are of Comparable Cytotoxicity as Their Rhodamine B Analogs. *Molecules*. Alemanha, p. 1-17 mar. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/molecules27072220>>. Acesso em: 2 de nov. 2023

HODONĚ, J. et al. Triterpenoid pyrazines and pyridines – Synthesis, cytotoxicity, mechanism of action, preparation of prodrugs. *Bioorganic Chemistry*. China, p. 1-7, mar. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.03.011>> Acesso em: 2 de nov. 2023

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. INCA Estima 704 mil Casos de Câncer por Ano no Brasil Até 2025. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025>>. Acesso em: 2 de dez. 2023

KAHNT, M. et al. Synthesis and Cytotoxicity Evaluation of DOTA-Conjugates of Ursolic Acid. *Molecules*. Omã, p. 1-19, jun. 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1420-3049/24/12/225>>. Acesso em: 2 de nov. 2023

KAZAKOVA, O. Et al. Cytotoxic Potential of α -Azepano- and 3-Amino-3,4-SeCo-Triterpenoids. *International journal of molecular sciences*. *International Journal of Molecular Sciences*. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/22/4/1714>>. Acesso em: 2 de nov. 2023

KRAFT, O. Et al. Cytotoxic triterpenoidesafirinium conjugates target the endoplasmic reticulum. *European Journal of Medicinal Chemistry*. Alemanha, p. 1-12, out. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112920>> Acesso em: 2 de nov. 2023

LIU, F. et al. Cytotoxicity of lanostane-type triterpenoids and ergosteroids isolated from *Omphalia lapidescens* on MDA-MB-231 and HGC-27 cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. China, p. 1-8, jul. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109273>> Acesso em: 2 de nov. 2023

MA, Q. et al. Lanostane Triterpenoids and Ergostane Steroids from *Ganoderma luteomarginatum* and Their Cytotoxicity. *Molecules*. China, p. 1-11, out. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/molecules27206989>>. Acesso em: 2 de nov. 2023

MAŁACZEWSKA, J.; KACZOREK-ŁUKOWSKA, E.; KAZUŃ. High cytotoxicity of betulin towards fish and murine fibroblasts: Is betulin safe for nonneoplastic cells ?. *Bmc Veterinary Research*. Polônia, p. 1-13, mai. 2021. Disponível em: < <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02905-x>>. Acesso em: 2 de nov. 2023

MARTINS, L. et al. Padrão de metástase no câncer de mama triplo negativo. Goiânia: *Revista Brasileira de Mastologia*, v. 27, p. 8-13, agos. 2016. Disponível em: <<https://www.mastology.org/edicao/444/>> Acesso em: 27 de nov. 2023

ROCHA, Clarissa Ribeiro Reily. Mecanismos de resistência à quimioterápicos em células tumorais. 2015. p. 45. Tese (Doutorado em Biotecnologia)- USP/Instituto Butantan/ IPT, São Paulo, 2015. Acesso em: 27 de nov. 2023

TANG, Z., et al. The Synergistic Reducing Drug Resistance Effect of Cisplatin and Ursolic Acid on Osteosarcoma through a Multistep Mechanism Involving Ferritinophagy. *Oxidative medicine and cellular longevity*. China, vol. 2021, p. 1-17, dezembro, 2021. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/omcl/2021/5192271/>>. Acesso em: 2 de nov. 2023

