

Flavonoides regridem tumores em estudo desenvolvido no IB

Além de componentes naturais, pesquisadores usaram composto sintético

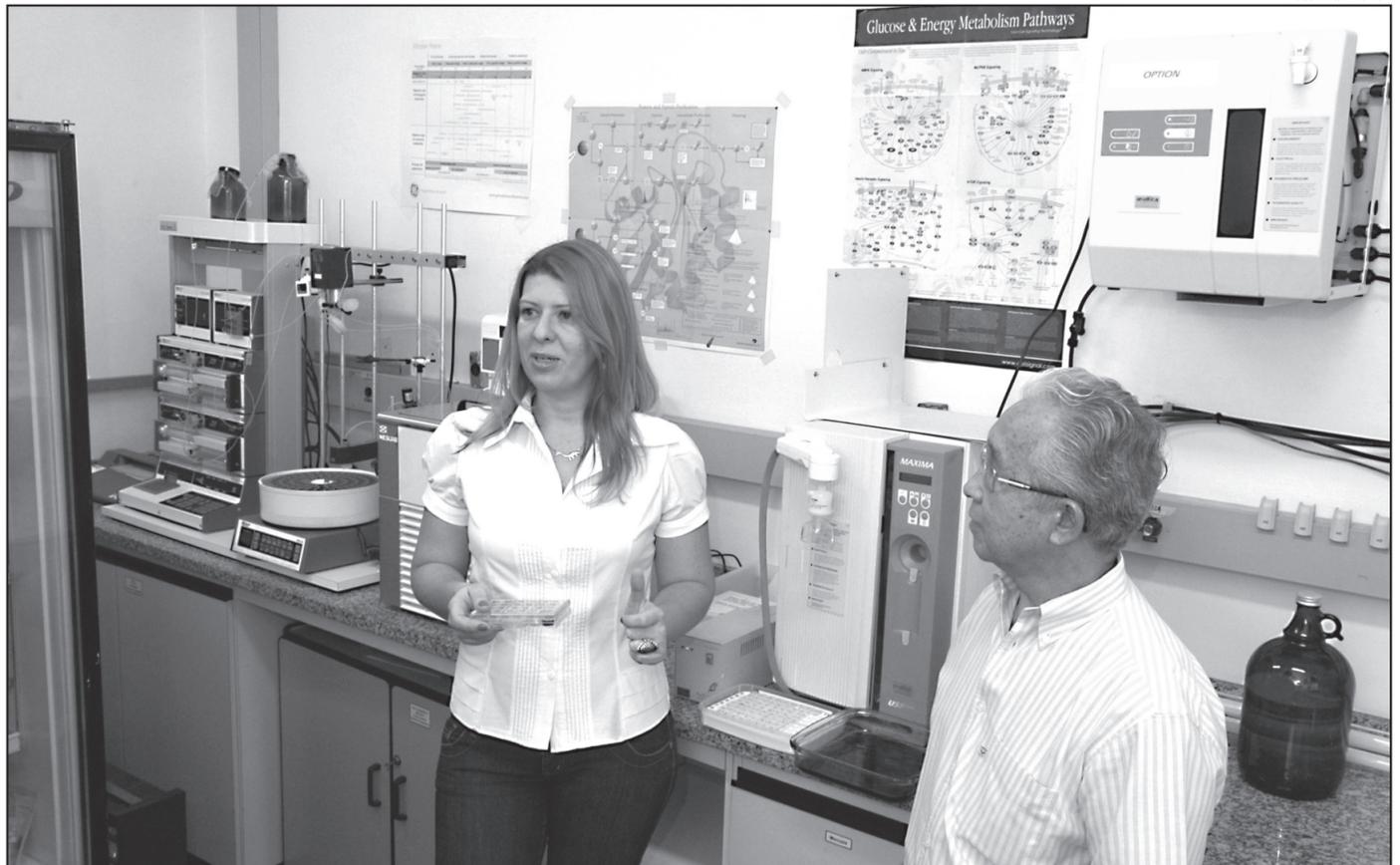
ISABEL GARDENAL
bel@unicamp.br

Estudo experimental desenvolvido no Instituto de Biologia (IB) com os flavonoides quercetina, narigina e morina, além do acetoxi DMU, mostrou-se promissor na regressão do câncer e no aumento da sobrevivência em ratos. Embora os resultados sejam ainda preliminares, o tratamento terapêutico com todos os quatro compostos foi capaz de inibir em até 50% o crescimento tumoral do carcinossarcoma de Walker 256 (específico de ratos) e houve uma sobrevivência de uma média de 60% dos animais na vigência de tratamento, em relação aos ratos que não receberam tratamento nenhum. Na prática, cada grupo de compostos avaliados somava dez ratos. Destes, em uma média de quatro, o tumor regrediu completamente com o tratamento proposto, sendo que, nos outros seis, o tamanho do tumor diminuiu 50%.

Outros avanços comemorados pela bióloga Camila de Andrade Camargo, autora da pesquisa de doutorado, e pelo seu orientador, o docente do IB Hiroshi Aoyama, foram a diminuição da caquexia provocada pelo câncer em estágios avançados, além de resultados enzimáticos substantivos. “O tumor requer vasos sanguíneos para crescer e, no estudo, foi dosada a proteína VEGF (fator de crescimento vascular endotelial), relacionada ao crescimento desses vasos sanguíneos ao redor do tumor. Os ratos tratados com os flavonoides, compostos bioativos encontrados nos vegetais, e com o acetoxi DMU, composto sintético análogo ao resveratrol (no estudo sintetizado pelo professor Carlos Roque, do Instituto de Química), inibiram a ação dessa proteína. “Também testamos proteínas ligadas à invasão tumoral e à metástase. Nos ratos tratados, estas proteínas apresentaram menor atividade”, informa a pesquisadora.

O resveratrol (antioxidante que em geral previne o envelhecimento e as doenças cardíacas) tornou-se mais conhecido por meio do difundido ‘paradoxo francês’, uma expressão adotada pelos anglo-saxões e nutricionistas para se referir ao notório paradoxo entre a alimentação dos franceses e a sua saúde que, dentre os seus hábitos mais comuns, está a ingestão de um cálice de vinho por dia. “Alguns estudos relacionados ao consumo de vinho deixaram claro que as pessoas que o consomem moderadamente podem ter menos doenças cardíacas que as pessoas que não o ingerem”, assegura Camila de Andrade.

Alguns estudos, menciona Hiroshi Aoyama, apontam que o consumo de alimentos ricos nesses compostos está associado a uma redução no risco de desenvolvimento de certas doenças, provavelmente por sua ação antioxidante, que protege as células contra os danos causados pelos ataques dos radicais livres. O principal mecanismo protetor se dá através da diminuição na oxidação das moléculas de LDL (o “colesterol ruim”) e do aumento do HDL (o “bom colesterol”), melhorando o perfil de gorduras que circulam no sangue. Além disso, eles demons-



A bióloga Camila de Andrade Camargo, autora da tese, com seu orientador, o professor Hiroshi Aoyama: meta é dar continuidade aos experimentos



Análises bioquímicas do efeito dos flavonoides em enzimas do tecido hepático e tumoral: resultados promissores

tram ação anti-inflamatória, o que reduziria os riscos cardiovasculares. Muitos deles foram descritos também como potentes anti-hemorragicos, anti-álérgicos e anti-hipertensivos, dentre outras atividades.

O modelo tumoral escolhido, o carcinossarcoma de Walker 256 – que apresenta um comportamento biológico agressivo, sendo localmente invasivo e com alto poder de metástase – é um tumor genérico que se assemelha a alguns tipos de câncer no ser humano. É parecido com aqueles que provocam caquexia nos pacientes em fases avançadas, como o pulmonar, o pancreático e o gastrointestinal, etc. Nos ratos avaliados, como era de se prever, estes tumores também desencadearam caquexia. “Tentei empregar o tratamento terapêutico com os compostos naturais para verificar se eram capazes de inibir o crescimento tumoral ou prevenir a caquexia”, relata a bióloga.

A síndrome da caquexia representa um estado metabólico complexo no organismo do paciente. Ela é geralmente caracterizada pela perda de peso progressiva, que ocorre devido ao uso das reservas de gorduras e também dos músculos do corpo do paciente para o suprimento do tumor. Portanto, esta síndrome está diretamente ligada à baixa qualidade de vida, sendo respon-

sável por uma diminuição significativa no tempo de vida dos pacientes com câncer. No trabalho de Camila e de Hiroshi Aoyama, foi possível abrandar tal caquexia.

Testes

As células tumorais (obtidas com a professora Maria Cristina Cintra Gomes Marcondes, do Departamento de Anatomia, Biologia Celular e Fisiologia e Biofísica do IB) foram inoculadas na coxa dos ratos para o desenvolvimento de um tumor sólido. O tamanho dos tumores dos animais era medido três vezes por semana. Várias doses dos compostos foram testadas a fim de se encontrar a melhor dose. A sobrevivência dos ratos foi igualmente analisada. Aqueles com tumor que receberam o tratamento com os quatro compostos viveram mais tempo que os ratos com tumor que não receberam tratamento nenhum.

Hiroshi adverte que os flavonoides, não obstante a sua ação antioxidante, dependendo de sua concentração, podem atuar também como pró-oxidantes, levando ao aparecimento de radicais livres, espécies reativas de oxigênio que podem causar danos ao organismo. No caso do experimento de Camila, uma certa dose de cada composto mostrou-se benéfica. Mas,

avaliando-a, o animal não apresentou nenhuma. “Por isso deve-se ter cuidado para que as pessoas não se adiantem querendo aplicar os nossos conhecimentos, ainda básicos. Ao invés de terem um efeito benéfico, poderão ter prejuízos se os utilizarem em grandes quantidades.”

Segundo a pesquisadora, foram feitos ainda testes para verificar o estado dos órgãos sexuais dos animais, em colaboração com a professora Mary Anne Heidi Dolder, também do Departamento de Anatomia, Biologia Celular e Fisiologia e Biofísica. Averiguou-se particularmente o peso e a morfometria (análises em nível celular) dos seus testículos. O peso dos testículos dos ratos com tumor, sem os tratamentos, foi menor em relação aos dos animais com tumor tratados com os compostos (estes apresentaram peso semelhante aos dos animais controle, sem tumor). Somando-se aos resultados obtidos nas análises de morfometria, concluiu-se que os tratamentos foram eficazes em proteger os órgãos sexuais dos animais.

A bióloga conta que a quercetina é encontrada em grande medida no vinho tinto, cebola, maçã e nos chás verde e preto; a morina em figos, goiabas e amêndoas, e a narigina em frutas cítricas como a laranja e a mexerica. O

consumo *in natura* deve ser inclusive estimulado, acredita Hiroshi Aoyama. “A contribuição futura do estudo concorrerá para que este tratamento sirva como terapêutica contra o câncer em seres humanos”, completa o professor.

Ele salienta que, em suas linhas de pesquisa, desenvolvidas no Laboratório de Enzimologia do IB, estudam-se desde a parte básica relacionada à purificação de enzimas e determinação de seus parâmetros cinéticos *in vitro* (no tubo de ensaio) até os estudos com compostos naturais, em cultura de células, para verificar se eles têm alguma atividade anticancerígena; e ainda o trabalho de Camila, sobre compostos naturais *in vivo*. “Sou responsável pela linha de pesquisa da purificação e caracterização de enzimas *in vitro* e *in vivo*. Já a parte de cultura de células é feita em colaboração com a professora do IB Carmen Veríssima Ferreira”, comenta Hiroshi Aoyama.

Em seu laboratório, os flavonoides já foram testados *in vitro* e em células normais e cancerígenas e, agora, a grande contribuição é com um experimento *in vivo* (feito em animais). Tais compostos já existem comercialmente, diz o orientador. É o caso das cápsulas de quercetina. Os testes nesta tese foram feitos apenas com o carcinossarcoma de Walker 256. Portanto, ainda não é prudente fazer extrapolações para outros tipos de câncer, já que, até chegar à cura, há muito por se estudar. “Vai aí pelo menos uma década até gerar uma patente e ganhar as prateleiras dos laboratórios”, constata o orientador da tese. Dar continuidade a esses experimentos é uma das metas do grupo de pesquisa de Hiroshi Aoyama pois, para chegar aos seres humanos, muitas outras análises bioquímicas serão necessárias.

Publicação

Camargo, C.A.; da Silva, M.E.; da Silva, R.A.; Justo, G.Z.; Gomes-Marcondes, M.C.; Aoyama, H. Inhibition of tumor growth by quercetin with increase of survival and prevention of cachexia in Walker 256 tumor-bearing rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 406:638-42, 2011.

Tese: “Atividade anticâncer de quercetina, narigina, morina e acetoxi DMU no tratamento terapêutico de ratos inoculados com carcinossarcoma de walker 256”
 Autora: Camila de Andrade Camargo
 Orientador: Hiroshi Aoyama
 Unidade: Instituto de Biologia (IB)
 Financiamento: Fapesp