

Synadenium grantii e o câncer de mama

Synadenium grantii and Breast cancer

Maria Marta Martins¹, Adrienne Pratti Lucarelli¹, Julia Salles Oliveira², Wagner Ricardo Montor³

Resumo

O tratamento do câncer de mama envolve cirurgia, quimioterapia, radioterapia e hormonoterapia, visando o controle local e sistêmico da doença. Muitos são os estudos que analisam a toxicidade e os índices de respostas a essas condutas, e, nesse contexto, é notável a necessidade de mais pesquisas que estudem medicamentos com menor toxicidade e efeitos colaterais. Até o momento, não há plantas medicinais indicadas para o tratamento contra o câncer de mama e a busca por novas substâncias com atividade antitumoral é de extrema importância, uma vez que diversos tipos de tumores adquirem resistência às drogas existentes. A *Synadenium grantii* é um arbusto latescente que pode atingir até 3 metros de altura, nativo do Oeste da África. Na medicina popular brasileira, essa planta, da família Euphorbiaceae, também chamada de leiterinha, cola-nota, ou janaúba, é muito usada pela população para o tratamento de doenças gástricas, alergias, úlceras, hemorragias, redução de verrugas e câncer. Existem estudos preliminares que mostram algumas propriedades farmacológicas antitumorais, anti-inflamatórias, atividade hemostática, ação fibrinolítica e imunorreguladora da *Synadenium grantii*. Porém, avaliando a literatura, é evidente que muito mais precisa ser pesquisado para construir evidência sólida de um potencial uso terapêutico desta planta. As bases de dados utilizadas foram SciELO, Lilacs, Medline-PubMed, e Bireme, com seleção para o período de 2000 a 2017. Nessa revisão comentamos os principais artigos que relacionam a ação da planta na terapêutica contra o câncer e concluímos que, devido aos indícios promissores

da sua efetividade, trabalhos experimentais em linhagens mamárias e em animais devem ser incentivados a fim de comprovar a implicação da planta no tratamento do câncer de mama.

Descritores: Antioxidantes, Anti-Inflamatórios, Neoplasias mamárias/terapia, Euphorbiaceae, Flavonoides, Fitoterapia

Abstract

The cancer treatment involves surgery, chemotherapy, radiotherapy and hormonal therapy, targeting both the localized and systemic control of the disease. Several studies analyze the toxicity and the response rates of those conducts. However, the need of more researches about other medicines with lower toxicity level and less collateral effects is undeniable. So far, there is no medicinal plant indicated for the treatment against breast cancer and the searches for new substances with antitumor activity is of extreme importance, since several types of tumors acquire resistance to existing drugs. The *Synadenium grantii* is a lactescent shrub that can reach up to 3 meters in height, native from West Africa. In the Brazilian popular culture, this Euphorbiaceae family plant, locally known as leiterinha, cola-nota or janaúba, is commonly used to treat gastric diseases, allergies, ulcers, bleeding, reduction of warts and cancer. There are preliminary studies showing some antitumor, antiinflammatory properties, hemostatic activity, as well as fibrinolytic and immunoregulatory action, however evaluating the literature it is evident that much more needs to be done to build any solid evidence of a potential therapeutic use of this plant. The data bases used were SciELO, Lilacs, Medline-PubMed, and Bireme, selecting the period of 2000 to 2017. In this review we commented the main articles that relate the action of the plant in cancer therapy and we conclude that, due to the promising indications of its effectiveness, experimental studies in mammary lines and animals should be encouraged in order to prove the implication of the plant in the treatment of cancer.

Keywords: Antioxidants, Anti-Inflammatory agents, Breast neoplasms/therapy; Euphorbiaceae, Phytotherapy, Flavonoids

1. Professora Adjunta da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Obstetrícia

2. Acadêmica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – 5º Semestre do Curso de Graduação em Enfermagem

3. Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Ciências Fisiológicas

Trabalho realizado: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Departamento de Obstetrícia. Departamento de Ciências Fisiológicas

Endereço para correspondência: Maria Marta Martins. Rua: Caráguas, 666, aptº 81 – Perdizes - 05020-000 - São Paulo – SP – Brasil. Fone: +5511 999732479. E-mail: mmm1000@uol.com.br

Os autores declaram não haver conflito de interesse

Introdução

O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres, o segundo mais frequente e a segunda maior causa de morte no universo feminino em todo o mundo⁽¹⁾. A estimativa para o Brasil, biênio 2016-2017, segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), é de cerca de 600 mil casos novos de câncer dos quais 58.000 acometerão a mama. Em 2011, foram registradas 13.345 mortes por câncer de mama, sendo 13.225 mulheres e 120 homens. A incidência do câncer de mama está crescendo devido ao aumento da expectativa de vida das mulheres, sendo a mortalidade relacionada ao diagnóstico da enfermidade em estágios mais avançados⁽¹⁾. Portanto, o diagnóstico precoce é a principal forma de melhorar o prognóstico e a sobrevida das pacientes. O mais importante método de diagnóstico precoce é o rastreamento mamográfico⁽¹⁾.

No nosso meio, ainda se espera um aumento tanto na incidência quanto na mortalidade por essa doença⁽¹⁾. Por isso, torna-se decisivo a acessibilidade da população ao diagnóstico precoce e ao tratamento apropriado. Esses representam alguns dos grandes desafios para a saúde pública brasileira.

Na tentativa de se descobrir novas formas de tratamento e até mesmo de prevenção do câncer de mama, vem sendo exploradas formas alternativas de terapia, como as plantas medicinais. Estas têm sido buscadas desde os tempos antigos em praticamente todas as culturas como fonte de medicamentos⁽²⁻³⁾. As plantas são de grande importância para a saúde dos indivíduos de várias comunidades⁽⁴⁾. O estudo das propriedades terapêuticas da flora é baseado na etnofarmacologia e nos conhecimentos populares tradicionais. Existem estudos clínicos e farmacológicos que buscam isolar as substâncias responsáveis pela provável eficácia terapêutica⁽⁵⁾.

A família *Euphorbiaceae* contém 300 gêneros e 8900 espécies. Essa família é encontrada principalmente na África, Índia e Américas, em ambientes tropicais e úmidos. O gênero *Synadenium* contém 19 espécies. O uso medicinal de plantas da família *Synadenium* é amplamente descrito na literatura científica⁽⁵⁻⁶⁾.

A planta, *Synadenium grantii*, é um arbusto de grande porte, nativa da região Oeste da África. No sul do Brasil, o látex de *Synadenium grantii* é preparado na forma de garrafada e nesta região a planta é popularmente conhecida como *leiteirinha*, *tiborna* e *cola-nota*. Tradicionalmente, a *garrafada* é preparada misturando-se 18 gotas do látex coletado em 1 litro de água que depois é deixada no refrigerador. Toma-se 1 copo da solução 3 vezes ao dia⁽⁷⁾.

A *Synadenium grantii* tem mostrado algumas

propriedades farmacológicas antitumorais, antiinflamatórias, atividade hemostática, ação fibrinolítica e imunorreguladora. Os estudos fitoquímicos prévios mostram a presença dos seguintes compostos ativos: flavonoides, saponinas, terpenos, ésteres, alcaloides, taninos, lecitinas e glicoproteínas⁽⁷⁻⁸⁾.

Os principais reagentes usados na extração dos componentes ativos no látex fresco são o etanol, metanol, clorofórmio, acetato de etila e hexano. Estudos prévios mostram que tanto o látex fresco quanto a *garrafada* possuem efeitos inibitórios da replicação celular, indução de morte celular e parada do ciclo celular na fase S-G2-M⁽⁷⁾.

A expressiva ação antitumoral é provavelmente devida aos constituintes terpenóides por apresentarem importante atividade citotóxica. Os terpenos estão mais presentes quando a extração é realizada com o hexano e o clorofórmio. O eufol, um triterpeno tetracíclico, é o maior constituinte nas espécies da família *Euphorbiaceae* e mostra efeitos contra doenças intestinais, doenças autoimunes, do sistema nervoso central e apresenta atividade antitumoral em ratos. O citrostadienol é um esteroide presente também no látex de *Synadenium grantii* que se mostrou com baixa atividade antitumoral *in vitro* quando testado em células de melanoma^(5,7).

Um trabalho realizado na África conseguiu isolar seis antocianinas presentes nas folhas da *Synadenium grantii*, que também possuem ações imunorreguladoras, fibrinolíticas e antitumorais. São elas: cyanidin 3-xyloside-5-glucoside, cyanidin 3-xyloside, cyanidin 3-0-(2-(5-(E-p-coumaroyl)-B-apiofuranosyl)-5-0-B-glucopyranoside, cyanidin 3-0-(2-(5-(E-caffeoyl)-B-apiofuranosyl)-B-xylopyranoside, cyanidin 3-0-(2-(5-(E-p-coumaroyl)-B-apiofuranosyl)-B-xylopiranoside e cyanidin 3-0-(2-(5-(E-feroyl)-B-apiofuranosyl)-B-xylopyranoside⁽⁸⁾.

O extrato bruto da casca de *Synadenium grantii* apresentou também os mesmos efeitos devido à presença de terpenos, fenóis, taninos, alcaloides, cumarinas, flavonóides e antraquinonas. Um estudo realizado em ratos usando o extrato bruto da casca comparou diferentes concentrações destas preparações (50mg/kg/dia; 100mg/kg/dia e 300mg/kg/dia) e ibuprofeno. Observou-se que a menor dose do extrato (50 mg/kg/dia) foi a que mais reduziu o edema das patas dos ratos, sendo mais efetivo do que o ibuprofeno. A alta dose (300 mg/kg/dia) mostrou aumento nos níveis de ureia sérica. Além disso, não foi encontrada úlcera gástrica após cinco dias de tratamento em nenhuma dosagem⁽⁹⁾.

O látex da planta *Synadenium grantii* também tem sido usado para tratar úlcera péptica e gastrite. Estudo publicado em 2012, identificou que o efeito protetor gástrico se deve à presença de fenóis e saponinas, con-

cluindo que é necessário ainda diminuir sua toxicidade para aumentar esse efeito protetor^(5,9).

A *Synadenium grantii* é muito usada na medicina popular indiana para hemostasia, cicatrização de feridas e alívio da dor. Essas ações ocorrem pela presença de enzimas proteolíticas, sugerindo a ação das proteases do látex na hemostasia, hidrolisando o fibrinogênio humano e induzindo a formação do coágulo. As serino-proteases são responsáveis por induzir e dissolver o coágulo. Entretanto, mesmo em altas concentrações não induzem hemorragia, sugerindo natureza não tóxica⁽¹⁰⁾. Um estudo realizado na Índia mostrou que as proteases (serino-proteases) presentes no látex da planta reduziram o tempo de sangramento total⁽⁶⁾.

Há fortes evidências que defendem a teoria de que os tumores se originam de células toti ou, ao menos, multipotentes que fazem parte da constituição mamária normal e seriam as primeiras a sofrerem o descontrolo da proliferação se transformando em tumores. No entanto, há grande dificuldade de isolamento destas, pois apesar da exploração de marcadores de superfície que permitiram o isolamento dessas células em humanos e em ratos, a promiscuidade relativa desses marcadores limita as suas utilizações quando são necessárias células altamente purificadas⁽¹¹⁻¹³⁾.

Na mama, células mamárias residentes multipotentes, orquestram o crescimento da glândula durante a embriogênese, e a sua modificação na vida pós-natal, de acordo com a necessidade de desenvolvimento, incluindo adaptações durante o processo de amamentação. A citoarquitetura da glândula mamária é aparentemente simples, composta de uma camada interna de células epiteliais luminais e uma camada externa de células mioepiteliais. O incremento de biomarcadores para identificar células tronco de câncer de mama, tão bem como a validação *in vitro* e modelos facilitou o isolamento e caracterização dessas células de tumores murinos e humanos. A descrição inicial de células tronco de câncer de mama envolveu o isolamento dessas populações de células com expressão de marcadores de superfície como o ESA e o CD44 e ausência de expressão de marcadores CD24⁽¹²⁾.

Dada a importância do estudo do câncer de mama no mundo e a dificuldade de se fazer estudos moleculares exploratórios *in vivo*, por problemas de reprodutibilidade, condições, consentimento e invasividade dos procedimentos, ao longo dos anos foram desenvolvidos inúmeros modelos celulares que representam os tumores mamários⁽¹³⁾.

Graças a trabalhos significativos de caracterização destas linhagens, hoje temos boa correlação entre estas e os tumores clínicos que representam⁽¹⁴⁾. Logo, encontramos linhagens representativas de tumores *in situ*,

alguns pouco invasivos, outros altamente invasivos, uns não metastáticos, outros altamente metastáticos. Da mesma forma, também encontramos alguns representantes de tumores positivos para os receptores hormonais e receptor do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Portanto, toda a gama possível de tumores encontrados na clínica está representada na forma de linhagens celulares⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

Avanços envolvendo linhagens celulares incluem uma relativa facilidade de manipulação farmacológica e genética e a possibilidade de testar moléculas e procedimentos em ampla variedade de modelos funcionais com relativa caracterização clínica⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

A *Synadenium grantii* já teve o seu potencial antitumoral testado em linhagens celulares de melanoma (B16F10) em um ensaio *in vivo* e *in vitro*. Para o ensaio *in vitro* o composto isolado citrostadienol reduziu a atividade citotóxica da célula, causando 8% de redução da viabilidade celular, a uma dose de 250 µg/mL, além de mostrar que tanto o látex fresco como a garrafada exercem efeito citotóxico tempo-dependentes; e para o ensaio *in vivo* mostrou uma diminuição significativa de 40% do tamanho do tumor⁽⁶⁾.

Estudo recente avaliou o potencial efeito antiproliferativo de frações de *Synadenium grantii* obtidas por separação cromatográfica. Observou-se que o extrato obtido a partir do caule possui maior efeito antiproliferativo, quando comparado com o extrato obtido a partir das folhas, contra várias linhagens de células humanas de tumor (glioma, mama tipo triplo negativo, rim, pulmão). Estes resultados demonstraram que princípios ativos, como o 3,4,12,13-tetraacetilforbol-20-fenilacetato um raro forbol diterpeno éster, com potencial efeito terapêutico antitumoral, são promissores e merecem ser elucidados⁽¹⁶⁾.

Resultados iniciais do uso da planta *Synadenium grantii* observados no uso popular ou em estudos *in vitro* e *in vivo* de carcinoma são promissores e sugerem o potencial efeito antitumoral. Existe a perspectiva do uso terapêutico de moléculas derivadas do látex ou outras frações da planta, caso estudos demonstrem a real atividade antitumoral destas.

Conclusão

É possível que estudos da planta *Synadenium grantii* levem à descoberta de moléculas com potencial terapêutico e para isso pesquisas direcionadas e complexas, passando por todas as etapas da construção do conhecimento, desde a experimentação *in vitro* até o estudo em animais precisam ser conduzidas.

Referências

1. Brasil. Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da

- Silva – INCA. Controle de câncer de mama. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controle_cancer_mama/conceito_magnitude (13 jun 2017).
- Anderson BO, Yip CH, Smith RA, Shyyan R, Sener SF, Eniu A, et al. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. *Cancer*. 2008; 113(Suppl. 8):2221-43.
 - Hoareau L, DaSilva EJ. Medicinal plants: A re-emerging health aid. *Electron J Biotechnol*. 1999; 2(2):56-70.
 - Edeoga HO, Okwu DE, Mbaebie BO. Phytochemical constituents of some Nigerian medicinal plants. *Afr J Biotechnol*. 2005; 4(7):685-8.
 - Costa LLG, David VC, Pinto RMC, Minozzo BR, Kozlowski Junior VA, Campos LA, et al. Anti-ulcer activity of *Synadenium grantii* latex. *Rev Bras Farmacogn*. 2012; 22(5):1070-8.
 - Bdgujan SB. Evaluation of hemostatic activity of latex from three Euphorbiaceae species.. 2014 *J Ethnopharmacol*; 151(1):733-9.
 - Oliveira TL, Munhoz AC, Lemes BM, Minozzo BR, Nepel A, Barison A, et al. Antitumoural effect of *Synadenium grantii* Hook f. (Euphorbiaceae) látex. *J Ethnopharmacol*. 2013; 150(1):263-9.
 - Andersen OM, Jordheim M, Byamukama R, Mbabazi A, Og-weng G, Skaar I, et al. Anthocyanins with unusual furanose sugar (apiose) from leaves of *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae). *Phytochemistry*. 2010; 71(13):1558-63.
 - Munhoz AC, Minozzo BR, Cruz LS, Oliveira TL, Machado WM, Pereira AV, et al. Chemical and pharmacological investigation of stem bark of *Synadenium grantii*. *Planta Med*. 2014; 80(6):458-64.
 - Rajesh R, Shivaprasad HV, Gowda CDR, Nataraju A, Dhanan-jaya BL, Vishwanath BS. Comparative study on plant latex proteases and their involvement in hemostasis: A special emphasis on clot inducing and dissolving properties. *Planta Med*. 2007; 73(10):1061-7.
 - Viau CM, Moura DJ, Facundo VA, Saffi J. The natural triterpene 3 β ,6 β ,16 β -trihydroxy-lup-20(29)-ene obtained from the flowers of *Combretum leprosum* induces apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. *BMC Complement Altern Med*. 2014; 14:280.
 - Liu H, Patel MR, Prescher JA, Patsialou A, Qian D, Lin J, et al. Cancer stem cells from human breast tumors are involved in spontaneous metastases in orthotopic mouse models. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107(42):18115-20.
 - Pece S, Tosoni D, Confalonieri S, Mazzarol G, Vecchi M, Ronzoni S, et al. Biological and molecular heterogeneity of breast cancers correlates with their cancer stem cell content. *Cell*. 2010; 140(1):62-73.
 - Kao J, Salari K, Bocanegra M, Choi YL, Girard L, Gandhi J, et al. Molecular profiling of breast cancer cell lines defines relevant tumor models and provides a resource for cancer gene discovery. *PLoS One*. 2009; 4(7):e6146.
 - Liu S, Wicha MS. Targeting breast cancer stem cells. *J Clin Oncol*. 2010; 28(25):4006-12.
 - Campos A, Vendramini-Costa DB, Longato GB, Zermiani T, Ruiz AL, Carvalho JE, et al. Antiproliferative effect of *Synadenium grantii* Hook f. stems (Euphorbiaceae) and a Rare Phorbol Diterpene Ester. *Int J Toxicol*. 2016; 35(6):666-71.

Trabalho recebido: 13/06/2017
Trabalho aprovado: 29/08/2017