

Fenilpropanóides: ferramentas para promoção da estabilidade genômica

Phenylpropanoids: tools for genomic stability promotion

Francisco Valmor Macedo Cunha^{1*}, Angélica Gomes Coêlho¹, Lívio César Cunha Nunes¹,
Francisco de Assis Oliveira¹

¹Universidade Federal do Piauí – UFPI

*Correspondência: orfeueuridice@gmail.com

RESUMO

Os fenilpropanóides são metabólitos secundários das plantas largamente encontrados nas partes aéreas e são constituintes importantes dos óleos essenciais. Possuem marcada atividade anti-inflamatória, anti-oxidante, cicatrizante e anti-tumoral. Neste estudo, realizou-se uma revisão dos fenilpropanóides com atividade anti-genotóxica, a fim de subsidiar pesquisas futuras no desenvolvimento de novos agentes profiláticos e adjuvantes no tratamento do câncer.

Palavras-chave: hidroxicinamatos; fenilpropanóides; câncer; genotoxicidade

ABSTRACT

Phenylpropanoids are secondary metabolites of plants widely found in the aerial parts and are important constituents of the essential oils. They possess marked anti-inflammatory, anti-oxidant, healing and anti-tumor activity. In this study, we carried out a review of phenylpropanoids with anti-genotoxic activity in order to support future research in developing new prophylactic agents and adjuvants in cancer treatment.

Keywords: hydroxycinnamic acids; phenylpropanoids; cancer; genotoxicity

INTRODUÇÃO

As plantas, assim como os demais organismos vivos, produzem grande variedade de metabólitos primários e secundários. Os primários são destinados a prover energia, permitir o crescimento e a reprodução, estes são essenciais à vida (KORKINA, 2007). Já os secundários, desenvolvem importantes funções adaptativas e protetoras que favorecem a sobrevivência e propagação da espécie, tais como: proteção contra patógenos (vírus, micoplasma, bactérias e fungos), contra predadores (insetos, mamíferos), contra plantas competidoras e estresses externos (radiação ultravioleta, ozônio), além disso, podem exercer a função de atração de espécies polinizadoras e dispersoras de sementes (KORKINA, 2007; SÁ ET al, 2014).

A maior classe dentre os metabólitos secundários é a dos fenilpropanóides (KORKINA, 2007; VOGT, 2010). Tais compostos consistem em um anel fenólico ligado a uma cadeia alquil, geralmente de três carbonos, a esta estrutura pode-se ainda haver substituintes ligados ao anel fenólico (alquilas e hidroxilas especialmente) ou ainda combinações da estrutura básica, formando oligômeros com estrutura $(C_6-C_3-C_6)_n$ (HARMATHA et al, 2011) (Figura 1).

Os fenilpropanóides apresentam importante atividade anti-inflamatória, antioxidante, antiviral, cicatrizante, antibiótica e anticâncer (KORKINA, 2007; KORKINA ET AL., 2011; SÁ et al, 2014). Nesse sentido, diversas plantas medicinais ricas em compostos como *Matricaria chamomilla*, *Tilia cordata*, *Mentha piperita*, *Mentha pulegium*, *Uncaria tomentosa* and *Valeriana officinalis* possuem atividade anti-genotóxica (MIYAZAWA & HISAMA, 2003; ROMERO-JIMENEZ et al, 2005; DEMMA et al, 2009).

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Os fenilpropanóides e seus derivados estão entre os componentes ativos mais comuns de alimentos, aromas, fragrâncias, vinhos, óleos essenciais, cervejas e diversos podem inibir a genotoxicidade e a iniciação e progressão de tumores em modelos experimentais (MIYASAWA & HISAMA, 2003). Diante do poder antioxidante e anti-inflamatório de diversos fenilpropanóides, a presença desses compostos na alimentação pode consistir em defesa importante aos danos genotóxicos diários provenientes da

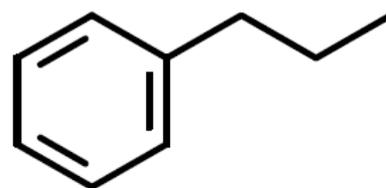


Figura 1 – Esqueleto dos fenilpropanóides.

Genotoxicidade descreve a propriedade de um agente químico ou físico alterar a informação genética causando mutações, as quais podem levar ao câncer (NAGARATHNA et al., 2013). Estudos de genotoxicidade e anti-genotoxicidade auxiliam na avaliação da segurança e efetividade de produtos de origem natural (ROMERO-JIMENEZ et al, 2005).

Diante do exposto, o presente estudo objetiva verificar o potencial anti-genotóxico e genotóxico de fenilpropanóides.

MATERIAL E MÉTODOS:

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo interativa. Para tanto, foi realizada revisão da literatura nas bases de dados Science Direct e Pubmed utilizando os descritores em inglês: "phenylpropanoids and genotoxicity" e "Hydroxynamic acids and genotoxicity" no dia 12 de janeiro de 2016. Foram encontrados 187 artigos, dos quais, após triagem do título e resumo foram incluídos apenas 11 artigos. Foram excluídos os artigos publicados antes de 1980, que não contemplassem a genotoxicidade ou que utilizavam substâncias que não fossem fenilpropanóides.

segmentos da medicina tradicional chinesa (KORKINA, 2007). Estudos recentes indicam que compostos com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias alimentação, xenobióticos e agentes físicos. Com base no quadro 1 pode-se observar que todos os fenilpropanóides testados apresentaram ação anti-genotóxica.

Dentre os fenilpropanóides, o ácido caféico devido sua presença na alimentação diária de milhares de pessoas ao redor do mundo foi o mais avaliado, sendo estudado

por cinco dos artigos utilizados nesta revisão (RAJ et al., 1983; FUNG et al., 1988; KRIZKOVÁ et al., 2000; CARIDDI et al., 2015; MONENTE et al., 2015). Em todos os estudos nos quais foi avaliado, o ácido caféico apresentou atividade anti-genotóxica em doses que variaram de 25 ug/mL (CARIDDI et al., 2015) a 480 ug/mL (Monente et al., 2015) e em diferentes modelos *in vitro*.

Resultados expressivos, por exemplo, foram encontrados por Monente et al (2015), onde o ácido caféico reverteu a mutagenicidade induzida por 2-AF e NPD em percentuais de 38-41% na ausência da maquinaria microssomal. Já na presença desse sistema o percentual de inibição de mutação é menor e varia entre 7-36%, onde os valores de inibição maiores correspondem a concentração 480 ug/poço.

O ácido clorogênico é outro fenilpropanóide bastante avaliado quanto a genotoxicidade, sendo avaliado em quatro dos artigos selecionados (MORI et al., 1986; FUNG et al., 1988; CINKILIC et al., 2013; CARIDDI et al., 2015). Apresentou-se efetivo em todos os estudos em concentrações que variaram entre 1 ug/mL (CINKILIC et al., 2013) e 100 ug/mL (CARIDDI et al., 2015).

Estudos comparativos entre ácido caféico e ácido clorogênico foram realizados (FUNG et al., 1988; CARIDDI et al., 2015). Fung et al (1988) não encontraram diferenças significativas entre as atividades antimutagênicas dos dois fenilpropanóides em modelo de mutagenicidade em *Salmonella*, entretanto, Cariddi et al (2015) reporta que o ácido clorogênico apresentou melhores resultados com índice genotóxico de 7.50 ± 4.95 e índice de toxicidade de 0.79 ± 0.001 em relação ao ácido caféico 14.5 ± 6.36 e 1.09 ± 0.07 , respectivamente em modelo de genotoxicidade induzida pela ocratoxina A (CARIDDI et al., 2015).

Outros fenilpropanóides também foram estudados e incluem o ácido rosmarínico (OLIVEIRA et al., 2012), ácido ferúlico e ácido p-cumarínico (KRIZKOVÁ et al., 2000), o verbacosídeo (SANTOS-CRUZ et al., 2012), resveratrol (HEGER et al., 2012), trans-anetol e eugenol (ABRAHAM, 2001).

O ácido rosmarínico na dose de 100 mg/Kg, por exemplo, apresentou efeito anti-genotóxico em modelo induzido por etanol em

camundongos (OLIVEIRA et al., 2012). Este trata-se de um resultado expressivo uma vez que foi utilizado modelo *in vivo* e mostrou efetividade em duas modalidades de tratamento (coadministrado com etanol ou pós tratamento) e em diferentes tempos pós administração (após 1 e 24 horas).

O ácido ferúlico também foi efetivo na inibição da mutação em *Salmonella*, contudo esse efeito só esteve presente na ausência do sistema microssomal (enzimas metabolizadoras hepáticas como o CYP 450) com percentuais de inibição que variaram de 37-57% referentes as concentrações de 180 ug/poço e 20 ug/poço, respectivamente (Monente et al., 2015). Fato interessante é que nenhum dos artigos incluídos nesta revisão pesquisaram possíveis mecanismos de ação para a atividade anti-genotóxica dos fenilpropanóides avaliados. Em suma, as principais vias de sinalização dos fenilpropanóides estão delineadas, e, tais vias justificam ou direcionam em parte a justificativa para tal atividade.

Como discutido anteriormente, a atividade antioxidante consiste, por si só, em importante ferramenta na prevenção de lesões ao DNA pela ação dos radicais livres (DIZDAROGU & JARUGA, 2012; JENA, 2012). Pela sua constituição química, os fenilpropanóides são antioxidantes naturais tanto pelo tamponamento direto de radicais livres através da doação de elétrons de suas hidroxilas quanto através da reciclagem da maquinaria antioxidante celular como a glutatona oxidada (KORKINA, 2011).

Os radicais livres possuem ainda a capacidade de inibir a proteína tirosina fosfatase (PTP) o que mantém o EGFR (receptor do fator de crescimento do endotélio) em estado ativado e induz sinalização via ERK 1/2 culminando em transcrição gênica. Dessa forma, o tamponamento dos radicais livres. Evidências demonstram que os fenilpropanóis podem bloquear a sinalização através dos receptores EGFR que estão envolvidos no surgimento e evolução de muitos cânceres (NORMANO et al., 2006; TEILLET et al., 2008). Outro possível mecanismo de ação seria a inibição de fatores de transcrição importantes como o Nf-kB e AP-1 (KORKINA et al., 2011).

Quadro 1 – Fenilpropanóides com atividade anti-geotóxica

Autor	Fenilpropanóides	Métodos	Resultados
Fung et al., 1988	Ácido caféico e ácido clorogênico	Ensaio de mutagenicidade em <i>Salmonella</i> Ensaio de citotoxicidade em células de linfoma de rato L5178Y TK +/- 3.7.2C	Tanto o ácido clorogênico quanto ácido caféico inibiram de forma significativa a mutagenicidade em <i>Salmonella</i> mas não foram capazes de reverter o crescimento das células de linfoma de rato.
Monente et al., 2015	Ácido caféico e ácido ferúlico	Ensaio de mutagenicidade em <i>Salmonella</i>	Ácido caféico reverteu a mutagenicidade induzida por 2-AF e NPD tanto na presença quanto na ausência da maquinária microsossomal. O ácido ferúlico foi efetivo apenas na ausência da maquinaria microsossomal.
Cariddi et al., 2015	Ácido caféico e ácido clorogênico	Ensaio de citotoxicidade em células epiteliais de rins de macacos e linfócitos de camundongos induzida por ocratoxina A, análise de micronúcleos e análise cometa em medula óssea de camundongos	O tratamento das células com ácido caféico e ácido clorogênico resultou em aumento significativo da viabilidade celular. Ácido caféico e clorogênico diminuíram significativamente a genotoxicidade induzida por ciclofosfamida e ocratoxina A.
Raj et al., 1983	Ácido caféico	Análise de micronúcleos na medula óssea de camundongos	Ácido caféico diminuiu significativamente a quantidade de células com micronúcleos em camundongos de 24-60 horas após tratamento concomitante com DMBA
Cinkilic et al., 2013	Ácido clorogênico	Análise de micronúcleos em culturas de linfócitos humanos submetidos a irradiação por raio X	O tratamento prévio com ácido clorogênico em concentrações de 0,5-4 ug/mL é efetivo na prevenção de lesão do DNA por irradiação de raio X
Mori et al., 1986	Ácido clorogênico	Modelo de carcinogênese induzida por acetato de metilazoximetanol em ratos	Ácido clorogênico inibiu significativamente o número de focos de células cancerígenas induzidas por acetato de metilazoximetanol no intestino grosso e fígado de hamsters
Krizková et al., 2000	Ácido ferúlico, ácido caféico e ácido p-cumárico	Mutagenicidade induzida por ofloxacina e acridina laranja em <i>Euglena gracilis</i>	Ácido ferúlico, ácido caféico e ácido p-cumárico diminuíram de forma dose-dependente a mutagenicidade induzida por ofloxacina e acridina laranja em <i>Euglena gracilis</i>
Oliveira et al., 2012	Ácido rosmarínico	Análise de micronúcleos, cometa e enzimas antioxidantes em	Ácido rosmarínico inibiu significativamente a genotoxicidade induzida por etanol em diferentes

		camundongos administrados com etanol 5 mg/Kg v.o	tecidos após 1 e 24 horas
Santos-Cruz et al., 2012	Verbascosídeo	Ensaio da mancha em asa de <i>Drosophilla</i>	Verbascosídeo não apresentou genotoxicidade em <i>Drosophilla</i>
Heger et al., 2012	Resveratrol	Ensaio de cometa em linfócitos humanos submetidos a suplementação com resveratrol	A suplementação com resveratrol não resultou em proteção contra lesão do DNA e não afetou o status redox em sujeitos saudáveis
Abraham, 2001	Trans-anetol e eugenol	Ensaio de micronúcleos em medula óssea de camundongos induzida por uretano, ciclofosfamida, n-metil-n-nitro-n-nitrosoguanidina	Trans-anetol e eugenol diminuíram significativamente a genotoxicidade induzida por diferentes substâncias

CONCLUSÕES:

Diversos compostos economicamente e dieteticamente importantes como o ácido caféico e o ácido ferúlico são fenilpropanóides amplamente utilizados no cotidiano de milhões de pessoas ao redor do mundo. O conhecimento de suas possíveis atividade genotóxicas ou anti-genotóxicas são, por tanto, de grande importância. Neste sentido, esta revisão demonstra a importância dos fenilpropanóides como agentes anti-genotóxicos e sua possível aplicabilidade farmacológica como profiláticos ou adjuvantes do câncer. Entretanto, os mecanismos de ação e sua real atividade em estudos clínicos ainda são necessários.

REFERÊNCIAS:

- ABRAHAM, S. K. Anti-genotoxicity of trans-anethol and eugenol in mice. **Food and Chemical Toxicology**, vol. 39, pp. 493-498, 2001.
- CARIDDI, L.N.; SABINI, M.C.; ESCOBAR, F.M.; MONTIRONI, I.; MAÑAS, F.; IGLESIAS, D.; COMINI, L.R.; SABINI, L.I.; DALCERO, A.M. Polyphenols as possible bioprotectors against cytotoxicity and DNA damage induced by ochratoxin A, **Environmental Toxicology and Pharmacology**, Vol. 39, n. 3, pp. 1008-1018, 2015.
- CINKILIC, N.; CETINTAS, S. K.; ZORLU, T.; VATAN, O.; YILMAZ, D.; CAVAS, T.; TUNC, S.; OZKAN, L.; BILALOGLU, R. Radioprotection by two phenolic compounds: Chlorogenic and quinic acid, on X-ray induced DNA damage in human blood lymphocytes in vitro, **Food and Chemical Toxicology**, Vol. 53, n. 03, pp. 359-363, 2013.
- DEMMA, J.; ENGIDAWORK, B.; HELLMAN, B. Potential genotoxicity of plant extracts used in Ethiopian traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, vol.122, p.136–142, 2009.
- DIZDAROGLU, M.; JARUGA, P. Mechanisms of free radical-induced damage to DNA. **Free Radical Research**. Vol. 46, n. 04, 2012.
- ESTROV Z., SHISHODIA S., FADERL S., HARRIS D., VAN Q., KANTARJIAN H.M., TALPAZ ., AGGARVAL B.B. Resveratrol blocks interleukin-1b-induced activation of the nuclear transcription factor NF-kB, inhibits proliferation, causes Sphase arrest, and induces apoptosis of acute myeloid leukemia cells. **Blood**, vol. 102, p. 987-995, 2003.
- FUNG, V. A.; CAMERON, P. T.; HUGHES, T. J.; KIRBY, P. E.; DUNKEL, V. C. Mutagenic activity of some coffee flavor ingredients. **Mutation Research**, vol. 204, pp. 219-228, 1988.
- GAUTAM, R.; JACHAK, S. M. Recent developments in anti-inflammatory natural products. **Medicinal Research Reviews**, vol. 29, n. 5, p. 767--820, 2009.
- HARMATHA, J; ZÍDEK, Z; KMONÍČKOVÁ, E; ŠMIDRKAL, J. Immunobiological properties of selected natural and chemically modified phenylpropanoids. **Interdisciplinary Toxicology**. vol. 4, n. 1, p. 5–10, 2011.
- HEGER, A.; FERK, F.; NERSESYAN, A.; SZEKERES, T.; KUNDI, M.; WAGNER, K.H.; HAIDINGER, G.; MIŠÍK, M.; KNASMÜLLER, S. Intake of a resveratrol-containing dietary supplement has no impact on DNA stability in healthy subjects, **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, Vol. 749, n 1–2, pp. 82-86, 2012.
- JENA, N. R. DNA damage by reactive species: Mechanisms, mutation and repair. **Journal of Biosciences**. Vol. 37, n. 03, pp 503-517, 2012.
- KORKINA, L. G. Phenylpropanoids as naturally occurring antioxidants: from plant defense to human health. **Cellular and Molecular Biology**, vol. 53, n. 1, p. 15-25, 2007.
- KORKINA, L.; KOSTYUK, V.; DE LUCA, C.; PASTORE, S. Plant Phenylpropanoids as Emerging Anti-Inflammatory Agents. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, vol. 11, p. 823-835, 2011.
- KURKIN, V. A. Phenylpropanoids from medicinal plants: Distribution, classification, structural analysis, and biological activity. **Chemistry of Natural Compounds**, vol. 39, n. 2, 2003.
- MICHALUART P., MAFERRER J.L., CAROTHERS A.M., SUBBARAMAIAH K., ZWEIFEL B.S., KOBOLDT C., MESTRE J.R., GRUNBERGER D., SACKS P.G., TANABE T. et al. Inhibitory effects of caffeic acid phenethyl ester on the activity and expression of cyclooxygenase-2 in human oral epithelial cells and in a rat model of inflammation. **Cancer Research**. vol. 59, p. 2347-2352, 1999.
- MIYAZAWA, M.; HISAMA, M. Antimutagenic Activity of Phenylpropanoids from Clove (*Syzygium aromaticum*). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. Vol. 51, pp. 6413-6422, 2003.

- MIYAZAWA, M.; HISAMA, M. Antimutagenic Activity of Phenylpropanoids from Clove (*Syzygium aromaticum*). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.51, p. 6413–6422, 2003.
- MONENTE, C.; BRAVO, J.; VITAS, A. I.; ARBILLAGA, L.; PEÑA, M. P.; CID, C. Coffee and spent coffee extracts protect against cell mutagens and inhibit growth of food-borne pathogen microorganisms, **Journal of Functional Foods**, Vol. 12, n. 01, 365-374, 2015.
- MORI, K.; TANAKA, T.; SHIMA, H.; KUNIYASU, T.; TAKAHASHI, M. Inhibitory effect of chlorogenic acid on methylazoxymethanol acetate-induced carcinogenesis in large intestine and liver of hamsters, **Cancer Letters**, Vol 30, n 1, pp. 49-54, 1986.
- NAGARATHNA, P.K.M.; WESLEY, J. M.; REDDY, S. P.; REENA, K. Review on Genotoxicity, its Molecular Mechanisms and Prevention. **International Journal of Pharmacology Sciences Review Research**, vol. 22, n. 01, pp. 236-243, 2013.
- NATARAJAN K., SINGH S., BURKE T.R., JR., GRUNBERGER D., AGGARWAL B.B. Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NF-kappa B. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, vol. 93, p. 9090-9095, 1993.
- NORMANNO, N.; DE LUCA, A.; BIANCO, C.; STRIZZI, L.; MANCINO, M.; MAIELLO, M. R.; CAROTENUTO, A.; DE FEO, G.; CAPONIGRO, F.; SALOMON, D. S. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. **Gene**, vol. 366, pp. 2–16, 2006.
- OLIVEIRA, N. C. D.; SARMENTO, M. S.; NUNES, E. A.; PORTO, C. P.; ROSA, D. P.; BONA, S. R.; RODRIGUES, G.; MARRONI, N. P.; PEREIRA, P.; PICADA, J. N.; FERRAZ, A. B. F.; THIESEN, F. V.; SILVA, J., Rosmarinic acid as a protective agent against genotoxicity of ethanol in mice, **Food and Chemical Toxicology**, Vol. 50, n. 5, pp 1208-1214, 2012.
- RAJ, S.; HEDDLE, J. A.; NEWMARK, H. L.; KATZ, M. Caffeic acid as an inhibitor of DMBA-induced chromosomal breakage in mice assessed by bone-marrow micronucleus test, **Mutation Research/Genetic Toxicology**, Vol. 124, n. 3–4, pp. 247-253, 1983.
- ROMERO-JIMENEZ, M.; CAMPOS-SANCHEZ, J.; ALLANA, M.; MUNOZ-SERRANO, A.; ALONSO-MORAGA, A. Genotoxicity and antigenotoxicity of some traditional medicinal herbs. **Mutation Research**, vol. 585, p.147–155, 2005.
- SÁ, R. C. S, ANDRADE, L. N, OLIVEIRA, R. R. B., SOUSA, D. P. A review on anti-inflammatory activity of phenylpropanoids found in essential oils. **Molecules**, vol. 19, p. 1459-1480, 2014.
- SANTOS-CRUZ, L. F.; ÁVILA-ACEVEDO, J. G.; ORTEGA-CAPITAINE, D.; OJEDA-DUPLANCHER, J. C.; PERDIGÓN-MOYA, J. L.; HERNÁNDEZ-PORTILLA, L. B.; LÓPEZ-DIONICIO, H.; DURÁN-DÍAZ, A.; DUEÑAS-GARCÍA, I. E.; CASTAÑEDA-PARTIDA, L.; GARCÍA-BORES, A. M.; HERES-PULIDO, M. E. Verbascoside is not genotoxic in the ST and HB crosses of the *Drosophila* wing spot test, and its constituent, caffeic acid, decreases the spontaneous mutation rate in the ST cross, **Food and Chemical Toxicology**, Vol. 50, n. 3–4, pp. 1082-1090, 2012.
- SONG Y.S., PARK E.H., HUR G.M., RYU Y.S., LEE Y.S., LEE J.Y., KIM Y.M., JIN C. Caffeic acid phenethyl ester inhibits nitric oxide synthase gene expression and enzyme activity. **Cancer Letters**. Vol. 175, p. 53-61, 2002.
- TEILLET, F.; BOUMENDJEL, A.; BOUTONNAT, J.; RONOT, X. Flavonoids as RTK inhibitors and potential anticancer agents. **Med. Res. Rev.**, vol. 28, p 715-745, 2008.
- VOGT, T. Phenylpropanoid Biosynthesis. **Molecular Plant**, vol. 03, n 1, p. 2–20, 2010.

