



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MULTICÊNTRICO EM QUÍMICA DE MINAS GERAIS

Joane Nátaly de Jesus Marques

**Síntese, caracterização e avaliação citotóxica de análogos tiOSSubstituídos
do geraniol em células tumorais da linhagem U87MG**

Itajubá-MG
2023



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MULTICÊNTRICO EM QUÍMICA DE MINAS GERAIS

Joane Náataly de Jesus Marques

Síntese, caracterização e avaliação citotóxica de análogos tiossubstituídos do geraniol em células tumorais da linhagem U87MG

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais, Universidade Federal de Itajubá, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Química.

Área de concentração:

Síntese Orgânica/Química Medicinal

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Frota Saraiva

Co-orientador: Dr. Marcus Vinícius Nora de Souza

Itajubá-MG
2023



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MULTICÊNTRICO EM QUÍMICA DE MINAS GERAIS

Joane Nátaly de Jesus Marques

**Síntese, caracterização e avaliação citotóxica de análogos tiossubstituídos
do geraniol em células tumorais da linhagem U87MG**

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Daniel Henriques Soares Leal
Profª. Dra. Mara Rúbia Costa Couri

Itajubá-MG
2023

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus e a todas as pessoas envolvidas no desenvolvimento desta dissertação. Foram anos de muitas provas e aprendizados e a finalização desta etapa não seria possível sem o suporte e colaboração de diversas pessoas.

Aos meus pais, Maria e João Marques, por toda a dedicação durante minha formação como pessoa, por todo amor, carinho, educação e atenção. Obrigada por serem essa base tão sólida em meio a cada incerteza cotidiana.

Aos meus irmãos, Joice, Jonathan e Tawanne, por todos os anos de companheirismo, conselhos, convivência e incentivos.

Ao meu esposo e companheiro, Luiz Felipe, pelos anos de suporte, pela cumplicidade e encorajamento, essenciais para que eu pudesse enfrentar os desafios e persistir em meus estudos.

Aos meus amigos do LaSIMBio, Patrícia, Gabriel, Emily, Antônio, Maria e Gisele, pela boa convivência de laboratório, pelos aprendizados e por tornar mais leve este Mestrado.

A minha amiga e parceira de laboratório, Jhully Anne, pelo suporte na minha pesquisa, pelos conselhos e por toda amizade desenvolvida ao longo destes últimos anos.

Gostaria de expressar minha imensa gratidão à Patrícia Toledo, minha psicóloga. Sua orientação, paciência, disponibilidade, insights e apoio ao longo de todo o processo de escrita desta dissertação foram inestimáveis.

Ao meu orientador, Professor Dr. Maurício Frota Saraiva, por toda a paciência e ensinamentos fundamentais para a expansão da minha compreensão do assunto e para a formação deste trabalho.

Ao Dr. Marcus Vinicius Nora de Souza, pela co-orientação ao longo do Mestrado.

Aos técnicos do Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear (LRMN) da UNIFAL-MG e a Central Analítica da FIOCRUZ-RJ pela realização das análises de RMN e HRMS.

À UNIFEI, à Rede Mineira de Química e ao Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais por toda a infraestrutura e recursos humanos, essenciais no meu processo de formação profissional,

Aos membros da banca examinadora, Professora Dra. Mara Rúbia Costa Couri e Professor Dr. Daniel Henriques Soares Leal, pelo tempo dedicado à leitura e avaliação deste trabalho.

Mais uma vez, meu agradecimento especial a cada um de vocês.

O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.

José de Alencar

RESUMO

O câncer é um grave problema de saúde pública definido por um conjunto de mais de 100 doenças associadas ao crescimento desordenado das células, que afeta diversos órgãos e tecidos do corpo. Essa doença é responsável por cerca de nove milhões de óbitos anualmente em todo o mundo e, segundo estimativas, esse número se elevará para 11,5 milhões em 2030. Dessa taxa de mortalidade apresentada, 70% está concentrada nos países em desenvolvimento, como o Brasil. Portanto, em vista do elevado número de óbitos causados anualmente por este mal, torna-se de suma importância o desenvolvimento de novas alternativas para o tratamento do câncer. Nesse sentido, o potencial curativo de plantas medicinais, mais especificamente das substâncias encontradas nos óleos essenciais que são extraídos delas, demonstraram-se boas possibilidades no desenvolvimento de fármacos para enfermidades em geral. Dentre esses óleos essenciais, um composto denominado geraniol apresentou resultados promissores em estudos recentes, *in vitro* e *in vivo*, de avaliação do potencial antineoplásico. Dentre os diversos tipos de câncer, o glioblastoma multiforme (GBM) é considerado um dos tipos mais raros e letais, sendo este pertencente à categoria dos tumores do sistema nervoso central (SNC). Em geral, os pacientes diagnosticados com essa doença possuem uma expectativa de vida muito baixa. Um desafio significativo relacionado ao GBM reside na escassez de opções terapêuticas disponíveis, uma vez que apenas um fármaco foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e são utilizados para o tratamento dessa enfermidade. Considerando a demanda por novas alternativas terapêuticas no tratamento do câncer, especialmente no caso do glioblastoma, e motivados pelos resultados promissores obtidos com o geraniol, buscou-se desenvolver derivados com melhores propriedades, visando sua eficácia aprimorada na inibição de células neoplásicas. Sendo assim, esse trabalho descreve a síntese, caracterização e avaliação da atividade citotóxica de 11 análogos tio substituídos desse monoterpeno contra células tumorais de glioblastoma da linhagem celular U87MG. Dentre os 12 derivados sintetizados até o momento, realizou-se a avaliação citotóxica de apenas 9. Os compostos foram obtidos em rendimentos baixos a moderados que variaram de 10 a 69%. Os derivados foram caracterizados por Infravermelho (FT-IR), RMN de ^{13}C e de ^1H , DEPT-135 e espectrometria de massas de alta resolução ESI-HRMS (ElectroSpray Ionization – High Resolution Mass Spectrometry). A avaliação da atividade citotóxica dos 9 análogos foi realizada em células da linhagem U87MG. Os valores de IC_{50} foram comparados ao geraniol e a Temozolomida, fármaco padrão utilizado no tratamento do GBM. Notavelmente, o composto **3e** se destacou como o mais ativo entre todos os compostos avaliados, demonstrando um IC_{50} de 25 μM , sendo, pelo menos, quatro vezes mais eficaz do que o monoterpeno geraniol e aproximadamente vinte vezes mais potente do que o fármaco de referência utilizado no tratamento do Glioblastoma U87MG. Por outro lado, os compostos **3c**, **3d**, **3dsub**, **3esub** e **5c** obtiveram valores de IC_{50} variando de 57,8 a 86,6 μM , enquanto os demais compostos exibiram valores superiores a 100 μM .

Palavras-chave: Câncer; Glioblastoma; Produtos naturais; Terpenóides; Geraniol; Análogos.

ABSTRACT

The cancer is a serious public health problem defined by a set of more than 100 diseases associated with disordered cell growth, which affects various organs and tissues of the body. This disease is responsible for about nine million deaths annually worldwide and, according to estimates, this number will rise to 11.5 million in 2030. Of this mortality rate, 70% is concentrated in developing countries, such as the Brazil. Therefore, in view of the high number of deaths caused annually by this disease, it becomes extremely important to develop new alternatives for the treatment of cancer. In this sense, the healing potential of medicinal plants, more specifically the substances found in the essential oils that are extracted from them, have shown to be good possibilities in the development of drugs for diseases in general. Among these essential oils, a compound called geraniol showed promising results in recent studies, in vitro and in vivo, evaluating the antineoplastic potential. Among the various types of cancer, glioblastoma multiforme (GBM) is considered one of the rarest and most lethal types, which belongs to the category of central nervous system (CNS) tumors. In general, patients diagnosed with this disease have a very low life expectancy. A significant challenge related to GBM lies in the scarcity of therapeutic options available, since only one drug has been approved by the Food and Drug Administration (FDA) and is used for the treatment of this disease. Considering the demand for new therapeutic alternatives in the treatment of cancer, especially in the case of glioblastoma, and motivated by the promising results obtained with geraniol, an attempt was made to develop derivatives with better properties, aiming at their improved effectiveness in inhibiting neoplastic cells. Therefore, this work describes the synthesis, characterization and evaluation of the cytotoxic activity of 11 thiosubstituted analogues of this monoterpene against glioblastoma tumor cells of the U87MG cell line. Of the 11 derivatives synthesized so far, only 9 were evaluated for cytotoxicity. The compounds were obtained in low to moderate yields ranging from 10 to 69%. The derivatives were characterized by Infrared (FT-IR), ¹³C and ¹H NMR, DEPT-135 and high resolution mass spectrometry ESI-HRMS (ElectroSpray Ionization – High Resolution Mass Spectrometry). The evaluation of the cytotoxic activity of the 9 analogues was carried out in relation to cells of the U87MG lineage. IC₅₀ values were compared to geraniol and Temozolomide, the standard drug used in the treatment of GBM. Notably, compound 3e stood out as the most active among all evaluated compounds, demonstrating an IC₅₀ of 25 μM, being at least four times more effective than the monoterpene geraniol and approximately twenty times more potent than the reference drug used in the treatment of Glioblastoma U87MG. Conversely, compounds 3c, 3d, 3dsub, 3esub, and 5c yielded IC₅₀ values ranging from 57,8 to 86,6 μM, whereas the remaining compounds exhibited values exceeding 100 μM.

Keywords: Cancer; Glioblastoma; Natural products; Terpenoids; Geraniol; Analogs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Número estimado de mortes em cada país no ano de 2020 por diferentes tipos de câncer.....	2
Figura 2. Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil homens (em verde) e 100 mil mulheres (em azul), estimadas para o ano de 2023, para todas as neoplasias malignas, exceto as de pele não melanoma.	4
Figura 3. Célula normal, tumor benigno e maligno.....	7
Fonte: ALBERTS, 2017.	7
Figura 4. Cisplatina.	9
Figura 5. Doxorrubicina.	10
Figura 7. Paclitaxel.....	11
Figura 8. Capecitabina.....	11
Figura 9. Carmustina.	12
Figura 10. Exemplos de compostos terpênicos.	15
Fonte: FELIPE e BICAS, 2016, apadtado.....	15
Figura 11. Giberelina.....	16
Figura 12. Estrutura do taxol.....	17
Figura 13. Estrutura do isopreno.	17
Figura 14. Fórmula estrutural do geraniol.....	17
Figura 15. Condensação cabeça-cauda entre IPP e DMAPP para formação de GPP e condensação entre GPP e IPP para formação de FPP.	18
Figura 16. Biossíntese dos diversos terpenos através da via do mevalonato (MVA).	19
Fonte: HABTERMARIAM, 2019.	19
Figura 17. Análogo anilinogeraniol.....	23
Figura 18. Análogos butirato de geranila, caproato de geranila e caprilato de geranila.	23
Figura 19. Temozolomida.....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Taxas estimadas de incidência e mortalidade por câncer no mundo em 2018 por 100 mil pessoas.....	1
13,1	1
Tabela 2. Tipos de cânceres mais comuns no Brasil e suas incidências estimadas para o triênio 2023 a 2025.	3

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Câncer: histórico e dados.....	1
1.2. Definições.....	4
1.2.1. Tumores malignos.....	6
1.3. Tratamentos	7
1.3.1. Agentes alquilantes	9
1.3.2. Agentes intercalantes	10
1.3.3. Agentes não-intercalantes: Envenenadores de enzimas Topoisomerases.....	10
Figura 6. Etoposídeo.....	10
1.3.4. Inibidores de proteínas estruturais	11
1.3.5. Antimetabólitos.....	11
1.3.6. Nitrosoureas	11
1.3.7. Outras classes.....	12
1.4. Produtos naturais: potenciais candidatos para o tratamento do câncer	12
1.5. Biossíntese de terpenóides.....	17
1.6. Geraniol: atividade neoplásica em diferentes linhagens de células.....	19
1.7. Análogos do geraniol: potenciais agentes quimioterápicos.....	22
1.8. Glioblastoma multiforme: definição, estatísticas e tratamentos.....	24
2. OBJETIVOS.....	29
2.1. Objetivos gerais	
2.2. Objetivos específicos.....	
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
5. CONCLUSÕES.....	31
6. SEÇÃO EXPERIMENTAL	32
6.1. Materiais e reagentes	
6.2. Instrumentação.....	
6.3. Sínteses	
7. REFERÊNCIAS	33
8. ANEXOS.....	39

1. INTRODUÇÃO

1.1. Câncer: histórico e dados

O câncer é uma doença relatada desde a antiguidade e sempre foi relacionada a sofrimento, devido sua pequena incidência e sua alta taxa de mortalidade. Ele era visto como uma doença que atingia apenas os membros da alta sociedade e, pelos médicos, era um mal que afetava todo corpo, sendo uma consequência do desequilíbrio orgânico, fatores hereditários ou ambientais e que não possuía cura. A população, no início do século XX, considerava o câncer uma doença transmissível, assim como a tuberculose e a lepra, sendo os doentes isolados da sociedade. Entretanto, ainda em meados deste mesmo século, essa ideia de que o câncer era transmissível e seletivo foi descartada cientificamente e os responsáveis pelas políticas públicas de saúde começaram a dar uma maior atenção para a doença, definindo amplas medidas com relação ao assunto. Ainda nessa época, foi observada a importância de sua descoberta precoce e de um tratamento específico. Nos últimos 150 anos, diversos avanços científicos nas pesquisas sobre o câncer identificaram alguns métodos para tratar a doença (TEIXEIRA; PORTO; NORONHA, 2012).

O termo “câncer” refere-se a um conjunto de mais de 200 doenças associadas ao crescimento desordenado das células (RODRIGUES; CRUZ; PAIXÃO, 2015). Por atingir milhões de pessoas, tornou-se um grave problema de saúde pública, sendo responsável por cerca de 10 milhões de óbitos anualmente em todo o mundo. Dessa taxa de mortalidade apresentada, 70% está concentrada nos países em desenvolvimento como o Brasil e, segundo estimativas, esse número atingirá 11,5 milhões em 2040 (RASHID et al., 2020). A **tabela 1** apresenta os dados referentes ao ano de 2018 de incidência e mortalidade por tipo de câncer em todo mundo.

Tabela 1. Taxas estimadas de incidência e mortalidade por câncer no mundo em 2018 por 100 mil pessoas.

CÂNCER	INCIDÊNCIA	MORTALIDADE
MAMA	46,3	13
PRÓSTATA	29,3	7,6
PULMÃO	22,5	18,6
COLORRETAL	19,7	8,9
COLO DO ÚTERO	13,1	6,9

ESTÔMAGO	11,1	8,2
FÍGADO	9,3	8,5
TIREOIDE	6,7	0,42
OVÁRIO	6,6	3,9

Fonte: WHO, 2018.

De acordo com a tabela, o câncer de mama é o mais incidente em todo mundo (a cada 100.000 pessoas, 46,3 manifestaram a doença em 2018); entretanto, é o câncer de pulmão o que apresenta uma maior taxa de mortalidade com 18,6 óbitos a cada 100.000 pessoas, e o câncer de fígado apresenta-se como o mais letal: a cada 93 casos 85 foram a óbito. A **figura 1** mostra os principais tipos de cânceres que ocasionam o maior número de mortes em cada país, sendo relacionada em ambos os sexos e em pessoas entre 0-74 anos.

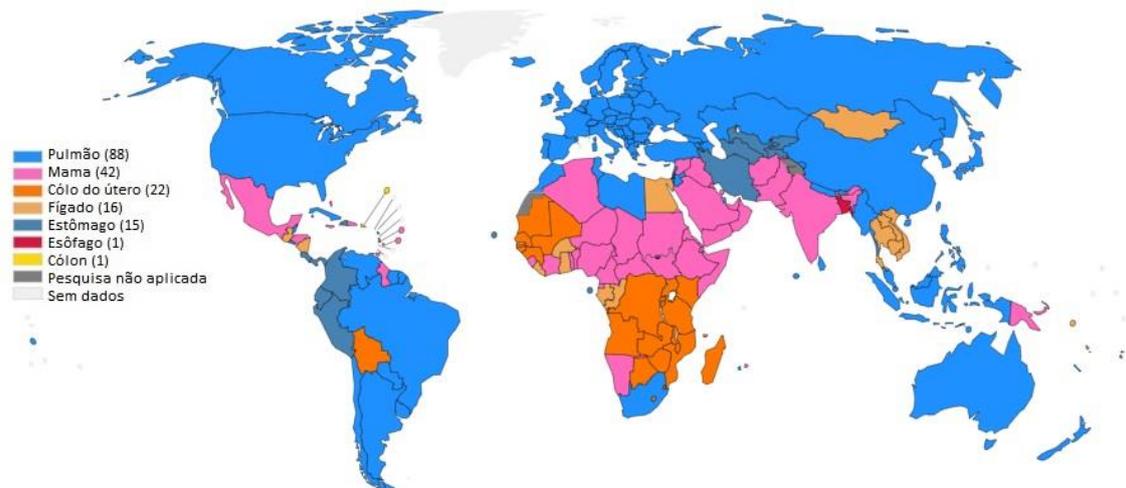


Figura 1: Número estimado de mortes em cada país no ano de 2020 por diferentes tipos de câncer.

Fonte: WHO, 2021.

No Brasil, algumas mudanças ocorreram no sistema de saúde no final do século XX e a doença começou a ser relacionada como tema de saúde pública, havendo necessidade de uma maior atenção em relação ao seu tratamento. Nos dias atuais, a promoção de hábitos saudáveis e ação preventiva são a base para controlar o surgimento do câncer (TEIXEIRA; PORTO; NORONHA, 2012).

Apesar das mudanças ocorridas, com o intuito de diminuir o número de casos, o Brasil ainda ocupa a quarta posição em incidência de câncer na América do Sul (WHO, 2018). Em 2015, o câncer de mama foi o responsável pela maior taxa de mortalidade entre as mulheres, seguido pelo câncer de pulmão, colorretal, colo uterino e estomacal. Já em homens, o câncer de próstata foi o que ocasionou maior mortalidade, sucedido pelos carcinomas no pulmão, estômago, colón, reto e esôfago. Em 2018, houve uma incidência de 596 mil novos casos da doença, sendo 28.220 de neoplasias primárias de pulmão (ARAUJO et al., 2018). Estudos mostram que, até o ano de 2030, o número de incidência e mortalidade por câncer apresentará uma tendência ascendente, principalmente nas regiões Norte e Nordeste do país (ARAUJO et al., 2018).

A cada ano do triênio 2020-2022, estimativas revelaram 625 mil novos casos de câncer no Brasil e o número de óbitos foi de aproximadamente 260 mil (WHO, 2021). Durante esse período, o tipo de tumor mais incidente em ambos os sexos foi o de pele não melanoma com cerca de 177 mil novos casos, seguido pelos cânceres de mama e próstata com 66 mil novos casos cada, cólon e reto com 41 mil casos, pulmão, 30 mil e estômago, 21 mil (INCA, 2020).

Atualmente, novas estimativas para o triênio 2023-2025 revelam que ocorrerão 704 mil novos casos de câncer no Brasil, sendo que a obesidade será um dos principais fatores de risco para desencadear a doença em 11 dos 19 tipos de câncer mais comuns entre os brasileiros. O câncer de pele não melanoma continua sendo o mais incidente e representará 220 mil casos, seguidos pelos cânceres de mama (74 mil) e próstata (72 mil). Os demais tipos serão representados na **tabela 2**. A taxa de incidência revela que o número de novos casos de câncer será 17% maior em homens (**figura 2**) (INCA, 2022).

Tabela 2. Tipos de cânceres mais comuns no Brasil e suas incidências estimadas para o triênio 2023 a 2025.

Câncer	Incidência
Pele não melanoma	220 mil
Mama	74 mil
Próstata	72 mil
Colorretal	46 mil
Pulmão	32 mil
Estômago	21 mil

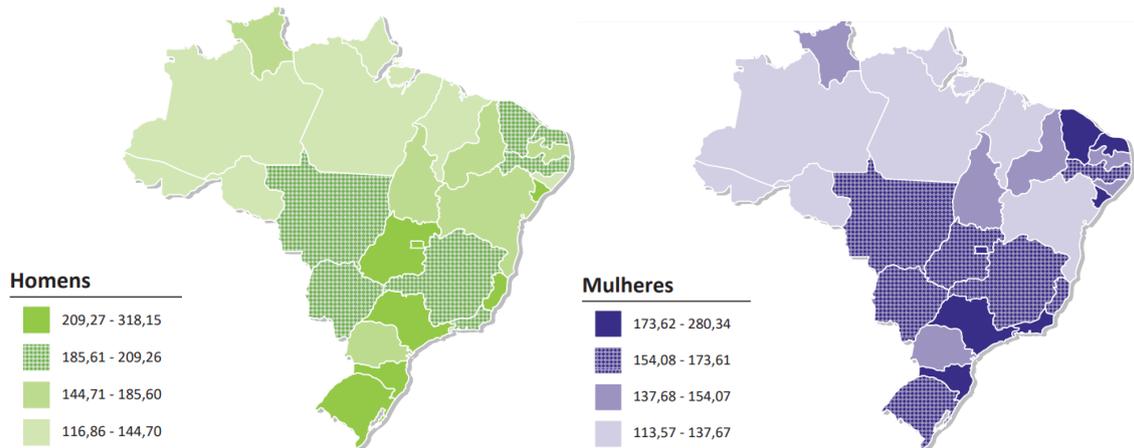


Figura 2. Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil homens (em verde) e 100 mil mulheres (em azul), estimadas para o ano de 2023, para todas as neoplasias malignas, exceto as de pele não melanoma.

Fonte: INCA, 2022.

1.2. Definições

A neoplasia, comumente chamada de tumor ou câncer, é definida como uma doença crônica que se desenvolve a partir do momento em que as células saudáveis perdem os mecanismos reguladores normais, responsáveis por controlar o crescimento e a multiplicação celular, e causam alterações nos códigos genético e epigenético. Com isso, as células alteradas passam a receber informações incorretas a respeito das atividades que devem desempenhar em nosso organismo e, geralmente, se espalham para outras partes do corpo (ALBERTS, 2017).

Essas neoplasias podem ser classificadas como tumores benignos ou malignos. Os benignos são tumores localizados que se proliferam lentamente e não invadem tecidos ou órgãos vizinhos, enquanto os tumores malignos são mais agressivos e crescem de forma descontrolada e rápida, se espalhando para diversas partes do organismo (ALBERTS, 2017).

De forma geral, toda informação genética é guardada no DNA, mais especificamente nos genes. É por meio dos genes que os cromossomos transmitem as informações relacionadas às atividades que cada célula deve desempenhar. O surgimento do câncer ocorre a partir do momento em que os genes são modificados através da invasão de agentes carcinogênicos ou herança genética. Essas alterações ocorrem em genes denominados “proto-oncogenes” que são inativos em células normais. Quando esses genes são ativados através da ação de agentes carcinogênicos ou do código genético herdado, transformam-se em “oncogenes” e a célula saudável passa a ser cancerosa (ALBERTS, 2017).

Apesar da etiologia dos mais variados tipos de câncer ser desconhecida, há diversos fatores que influenciam em sua incidência, comportamento e distribuição geográfica. Alguns desses fatores são: idade, etnia, sexo e, principalmente, a exposição a carcinógenos ambientais e predisposição genética (ALBERTS, 2017).

Os agentes carcinogênicos são agentes externos que chegam ao organismo através da exposição ou contato constantes a diversas substâncias químicas que podem ser encontradas no dia a dia, por exemplo: alimentos altamente processados, tabaco e álcool. Além disso, fatores ambientais como a exposição prolongada a radiação solar e poluição do ar também contribuem para o desenvolvimento do câncer (AIZAWA, 2016). Segundo o INCA (2021), cerca de 90% dos cânceres ocorrem a partir desses agentes.

Num estudo publicado por Zella e Gallo (2021), alguns vírus como HTLV-1 (vírus linfotrófico de células T), HPV (vírus do papiloma humano), VHB (vírus da hepatite B), VHC (vírus da hepatite C), EBV (vírus Epstein-Barr) e HHV-8 (herpesvírus humano 8) estão associados ao câncer. Ambos afetam vias celulares, incluindo o reparo, a proliferação e a apoptose do DNA. Esses vírus estão presentes desde a formação do tumor até sua disseminação por todo o organismo.

HTLV-1 é o vírus que tem sido ligado às leucemias e linfomas em células T adultas. HPV é um vírus pertencente à família Papillomaviridae e são responsáveis por cerca de 3% dos cânceres em mulheres e 2% em homens. Estão ligados às neoplasias de orofaringe e em órgãos genitais. VHB e VHC são os vírus da Hepatite B e C. Apesar de não haver mecanismos precisos de como esses vírus contribuem para a formação do tumor, acredita-se que eles tenham influência por causarem inflamação crônica, dano ao DNA e por realizarem mudanças epigenéticas. EBV e HHV-8 são vírus pertencentes à classe gamaherpesvírus humano. Ambos causam infecções no organismo (ZELLA; GALLO, 2021).

Algumas bactérias também estão associadas ao desenvolvimento da carcinogênese devido às transformações que elas causam nas células. Os mecanismos de atuação dessas bactérias ainda são desconhecidos, entretanto, evidências indicam que elas possuem um potencial que dificulta as atividades da p53 e afetam as vias de reparo do DNA, favorecendo os danos acumulativo nos genes e aumentando a progressão tumoral. Até o momento, dados epidemiológicos apontam que a única bactéria que tem relação ao desenvolvimento dos tumores é a *Helicobacter pylori* (ZELLA; GALLO, 2021).

Além dos agentes carcinogênicos, conforme citado, a herança genética também é um fator que influencia no desenvolvimento de tumores. Pessoas com histórico familiar de alguns tipos de câncer, como por exemplo de próstata e mama, possuem uma maior tendência de desenvolver a doença (AIZAWA et al., 2016).

1.2.1. Tumores malignos

As células malignas não seguem o padrão celular normal e ocorrem algumas transformações, divididas em duas etapas. Na primeira etapa ocorre a reprodução desordenada, na qual as células não seguem normalmente os padrões e limitações que são necessários para que a divisão celular ocorra corretamente. Já na segunda, ocorre a invasão e colonização dessas células cancerosas em espaços destinados a outra classe de células (ALBERTS, 2017).

De forma geral, a morte humana ocorre na etapa de invasão e colonização celular, uma vez que o desprendimento da célula maligna do tecido provoca sua penetração na corrente sanguínea ou vasos linfáticos, dando origem à formação de tumores secundários, também chamados de metástases, em outras regiões do corpo. Estimativas revelam que 90% dos casos de óbito por câncer sejam causados por esse processo evolutivo das metástases (ALBERTS, 2017).

Normalmente, os cânceres são classificados conforme a derivação dos tipos celulares e tecidos, havendo dois principais grupos: carcinomas e sarcomas. Os carcinomas são tumores derivados de tecidos epiteliais e são os mais comuns nos seres humanos. Esse tipo de câncer representa cerca de 80% de todos os casos da doença. Isso ocorre porque, na vida adulta, a maior taxa de proliferação celular se desenvolve no epitélio e esses tecidos epiteliais estão mais expostos a fatores físicos e químicos que proporcionam o desenvolvimento do câncer (ALBERTS, 2017). Já os sarcomas são tumores que provêm de células musculares ou tecidos conectivos.

Os nomes dados aos tumores variam de acordo com seu órgão de origem e seu tipo. Por exemplo, um tumor benigno proveniente do tecido epitelial com estrutura glandular é denominado adenoma. Já o tumor maligno dessa mesma origem é denominado adenocarcinoma. O mesmo é aplicado para os sarcomas. Por exemplo, um tumor benigno derivado do tecido cartilaginoso é chamado de condrioma, enquanto o maligno é chamado de condriossarcoma (ALBERTS, 2017). A **figura 3** representa uma célula normal, um tumor glandular benigno que permanece no interior da lâmina basal, marcando o limite da estrutura

normal de uma célula e um tumor glandular maligno que é desenvolvido por meio de uma célula benigna, destruindo o tecido e assumindo diferentes formas.

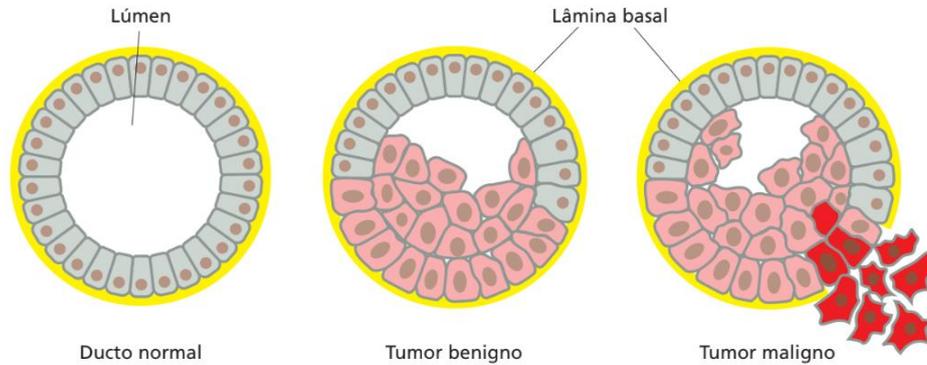


Figura 3. Célula normal, tumor benigno e maligno.

Fonte: ALBERTS, 2017.

Existem outros grupos mais incomuns que não se integram nas duas outras classes citadas: os linfomas e a leucemia; ambos se originam de células hematopoiéticas e derivam dos leucócitos.

Pesquisas apontam que a maioria dos cânceres se originam de uma única célula mutada. Mesmo gerando as metástases, a origem do tumor primário pode ser descoberta em um órgão específico.

1.3. Tratamentos

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que aproximadamente 50% das mortes causadas por câncer poderiam ser evitadas através de três métodos (WHO, 2020). Esses métodos são utilizados para que o câncer seja prevenido em fases distintas da carcinogênese e são: prevenção primária (trata-se da alteração do estilo de vida de cada pessoa evitando/modificando os principais fatores de risco, que incluem a má alimentação, o sedentarismo, o consumo de bebidas alcoólicas e produtos derivados do tabaco), secundária (diagnóstico precoce para impedir o avanço da doença) e terciária (tratamento do tumor maligno para evitar o óbito do paciente) (BUENO, 2016).

Atualmente, há uma série de tratamentos que combatem o câncer. Os tradicionalmente utilizados envolvem a junção de algumas terapias, sendo as mais habituais (WHO, 2019): cirurgias, utilização de raios ionizantes (radioterapia) e utilização de diversos tipos de

medicamentos (quimioterapia). Além disso, há também outros tratamentos, como imunoterapia, terapia hormonal, terapia-alvo e transplantes de medula óssea (SHARIFI-RAD et al., 2019).

Na década de 1960, a cirurgia e radioterapia dominaram o campo de tratamento do câncer. Entretanto, após investigações, concluiu-se que a cura era de cerca de 33%, pois formavam-se metástases, que até então, não eram identificadas. Na mesma época, novos dados mostraram que a quimioterapia combinada era mais eficaz no tratamento da doença, inclusive nos pacientes com cânceres mais avançados. A partir disso, a quimioterapia começou a ser utilizada com maior frequência e também permitiu a sua aplicação combinada às cirurgias e radioterapias. Esse método da terapia combinada tornou-se padrão para o tratamento de tumores, sendo adaptadas para maximizar a toxicidade dos tratamentos em células saudáveis e focar nas células malignas (DEVITA JR; CHU, 2008).

No início do século XX, Paul Ehrlich, um famoso químico da Alemanha, iniciou pesquisas para o desenvolvimento de fármacos visando o tratamento de doenças infecciosas diversas. Foi ele quem sugeriu o termo “quimioterapia”, empregando-o para a utilização de compostos químicos no tratamento de doenças. Ehrlich também iniciou pesquisas com o intuito de desenvolver fármacos que auxiliariam no tratamento do câncer, sendo iniciadas com a utilização de corantes de anilina e agentes alquilantes (DEVITA JR; CHU, 2008).

Segundo a ACS (2021), a quimioterapia é um termo que se refere a qualquer tratamento que envolva a utilização de compostos químicos. Entretanto, atualmente, esse termo é empregado com mais frequência para referir-se ao tratamento de cânceres. Para o câncer, o foco principal deste tratamento é dividido em três grupos: tratamento paliativo, controle e intenção curativa da doença.

O tratamento paliativo está presente em todos os estágios da doença e visa minimizar os sintomas causados pelo câncer, abrandando os pacientes e seus familiares, proporcionando uma melhora na qualidade de vida das pessoas envolvidas, principalmente em pacientes com estágio avançado da doença. Já controle do câncer visa impedir o agravamento da doença, fazendo com que não haja crescimento e espalhamento do tumor para outros órgãos. E, por fim, a intenção curativa do câncer que possui a finalidade de eliminar o tumor do organismo do paciente (ACS, 2021).

Atualmente, aproximadamente 100 quimioterápicos estão disponíveis para tratar os diferentes tipos de câncer, sendo utilizados isoladamente ou combinados a outras terapias e

medicamentos (ACS, 2019). A terapia combinada de diferentes fármacos é utilizada desde que ambos possuam atividade para o mesmo tipo de câncer, potencializando seus efeitos (CHU; DEVITA JR, 2021).

Esses quimioterápicos atuam limitando a proliferação do tumor (efeito citostático) ou eliminando as células tumorais por meio de agentes causadores de apoptose que induzem à citotoxicidade (efeito citotóxico) (BUENO, 2016). Um dos principais aspectos negativos da maioria dos quimioterápicos é a falta de seletividade ao alvo, ou seja, provocam danos a células cancerígenas e a células saudáveis, ocasionando uma série de efeitos colaterais (SALEM, 2015). Sendo assim, é de grande importância que haja um intervalo durante o tratamento por quimioterapia, proporcionando a recuperação das células saudáveis que também foram afetadas (CHU; DEVITA JR, 2021).

Os quimioterápicos existentes possuem diferentes composições químicas, mecanismos de ação específicos para cada caso, diferentes formas de aplicação e efeitos colaterais. Dentre esses quimioterápicos utilizados, citaremos alguns exemplos, além de suas respectivas classes. (ACS, 2019).

1.3.1. Agentes alquilantes

Os agentes alquilantes são compostos eletrofílicos que podem reagir com grupos nucleofílicos presentes no DNA, formando fortes ligações covalentes. Fármacos que possuem dois grupos alquilantes causam ligações cruzadas e interrompem a replicação ou a transcrição do DNA. Esses agentes alquilantes têm sido utilizados devido à alta capacidade de interromper as funções do DNA nas células tumorais. Contudo, essa classe de compostos possui baixa seletividade, pois também afeta e causa danos em células saudáveis, além de alquilar grupos nucleofílicos presentes em proteínas. Essas características dos agentes alquilantes faz com que os efeitos colaterais apresentados por pacientes sejam maiores, uma vez que esses possuem baixa seletividade e, com as mutações ocorridas, tornam-se carcinogênicos por si só. Podemos citar a cisplatina e a altetramina como exemplo desses compostos (PATRICK, 2021).

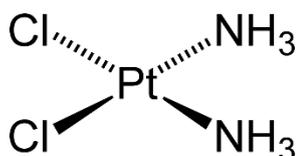


Figura 4. Cisplatina.

1.3.2. Agentes intercalantes

Os agentes intercalantes são drogas que possuem um sistema de anéis aromáticos ou heteroaromáticos planares que distorcem a estrutura da dupla hélice do DNA ao entrarem nesse espaço. Ao se ligarem nas fitas do DNA, esses compostos passam a inibir as enzimas que estão envolvidas nos processos de replicação e transcrição. Podemos citar diversos exemplos dessa classe de drogas, como por exemplo a doxorrubicina e a dactinomicina. Ambas atuam formando um complexo entre o DNA e a enzima topoisomerase II (enzima importante no processo de replicação) que é mais estável.

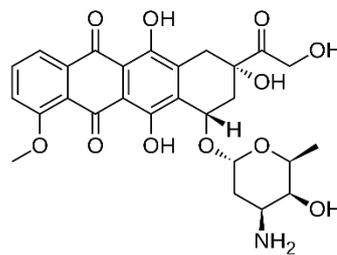


Figura 5. Doxorrubicina.

1.3.3. Agentes não-intercalantes: Envenenadores de enzimas Topoisomerases

Diferente dos agentes intercalantes, os agentes não-intercalantes não atuam na inibição das enzimas topoisomerases, mas sim em seu envenenamento. Esse envenenamento ocorre quando esses compostos se ligam às fitas do DNA e impedem que as mesmas voltem à formação inicial, estabilizando o complexo topoisomerase-DNA. Esses agentes atuam nas enzimas topoisomerases I e II (POMMIER, 2006). O etoposídeo e o teniposídeo são exemplos dessa classe de anticancerígenos. Ambos atuam na estabilização do intermediário covalente formado pelo DNA e a enzima topoisomerase II e estudos indicam que eles atuam na quebra da cadeia através da produção de radicais livres. Além disso, verificou-se que o etoposídeo tem maior efeito citotóxico nas células, já o teniposídeo é melhor absorvido por elas (PATRICK, 2021).

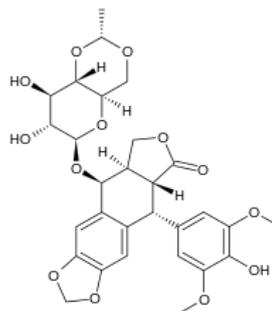


Figura 6. Etoposídeo.

1.3.4. Inibidores de proteínas estruturais

As proteínas estruturais desempenham um importante papel no processo de divisão celular e podem ser inibidas através da ação de algumas drogas. Durante a divisão celular, a proteína tubulina atua como bloco de construção de microtúbulos que, durante a divisão celular, são polimerizados e despolimerizados. Drogas que atuam na inibição dessa proteína impedem as ligações dos microtúbulos (polimerização), destruindo os fusos mióticos que são construídos através desses túbulos, prevenindo a despolimerização e, conseqüentemente, a divisão celular (PATRICK, 2021). Como exemplo desses fármacos, podemos citar o Paclitaxel e a Vinorelbina que são taxoides e alcaloides, respectivamente.

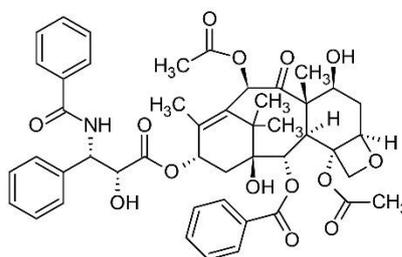


Figura 7. Paclitaxel.

1.3.5. Antimetabólitos

São compostos responsáveis pela inibição de blocos construtores de DNA (nucleotídeos) ou de enzimas envolvidas no processo de síntese do DNA. Eles atuam na inibição das funções do DNA e impedem que haja replicação e formação de um gene mutado, induzindo o processo de morte celular (PATRICK, 2021). Podemos citar exemplos que representam essa classe, como a Capecitabina.

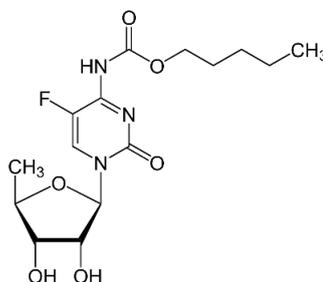


Figura 8. Capecitabina.

1.3.6. Nitrosoureias

As nitrosoureias também são compostos que atuam na alquilação do DNA, no entanto, são mais eficazes que os demais agentes alquilantes. No organismo, as nitrosoureias formam

metabólitos ao se decomporem. Esses metabólitos possuem a capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica (membrana que dificulta a passagem de substâncias provenientes da corrente sanguínea para áreas como o cérebro e o sistema nervoso central). Como exemplo desses agentes quimioterápicos, podemos citar a Carmustina e Lomustina (ACS, 2021; PATRICK, 2021).

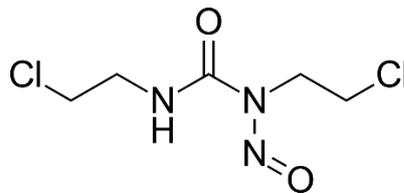


Figura 9. Carmustina.

1.3.7. Outras classes

Além das classes de quimioterápicos citadas, existem muitas outras com atividades diferenciadas que não se enquadram nessas características. Alguns exemplos são: Inibidores de DNA polimerases, Inibidores de adenosina desaminase, Inibidores de ribonucleotídeo redutase, dentre muitos outros (PATRICK, 2021).

Atualmente, os quimioterápicos existentes causam uma série de efeitos colaterais no organismo, como queda de cabelo, anemia, diarreia, perda de memória, fadiga, náuseas, vômito, perda de apetite, perda de libido, infertilidade, etc (ACS, 2021). Isso ocorre devido à falta de seletividade desses compostos, haja vista que não conseguem diferenciar as células tumorais das saudáveis e afetam ambas (NIH, 2021). Sendo assim, a busca por quimioterápicos menos danosos às células normais e mais seletivos às células tumorais permanece e um ponto de partida inspirador para essa busca se dá através de produtos encontrados na natureza.

1.4. Produtos naturais: potenciais candidatos para o tratamento do câncer

O potencial curativo de plantas medicinais é tão antigo quanto a própria civilização (CORRÊA JÚNIOR; SCHEFFER, 2014), já que, apesar do pouco conhecimento, nossos antepassados as utilizavam para curar algumas doenças, mesmo não sabendo do que se tratava (JARDAK et al., 2017). Com o avanço da ciência, foi descoberto que esse poder de cura está presente em substâncias encontradas, por exemplo, nos óleos essenciais que são extraídos das plantas e relaciona-se aos metabólitos secundários (produtos naturais) que são sintetizados por elas (DE PAULA; VALLIM; TEIXEIRA, 2011).

O termo “óleo essencial” deriva da droga “*Quinta essentia*” e foi dado por Paracelsus von Hohenheim, no século XVI na Suíça. Para a Agência Francesa de Normalização (AFNOR), os óleos essenciais são definidos como um produto obtido a partir de uma matéria-prima vegetal, sendo extraídos por meio de destilação a vapor (DHIFI et al., 2016) ou por processos mecânicos a partir da compressão do pericarpo de citrinos ou destilação “seca” de materiais vegetais como flores, raízes, folhas, sementes e frutas. São constituídos por pequenas moléculas consideravelmente hidrofóbicas e voláteis (QUEIROZ et al., 2017), sendo o óleo separado da fase aquosa por meios físicos. No entanto, há outros métodos de extração utilizando solventes não aquosos ou absorção a frio (DHIFI et al., 2016).

Os óleos essenciais (OEs), também chamados de óleos voláteis, são líquidos aromáticos encontrados na natureza (DE PAULA; VALLIM; TEIXEIRA, 2011), já que estas substâncias conseguem se volatilizar facilmente ao serem expostas ao ar. Seus aromas são intensos e, geralmente, agradáveis (DHIFI et al., 2016). Estes representam um dos maiores grupos de matérias-primas e são vastamente utilizados nas indústrias alimentícia, de cosméticos, de perfumes e na fabricação de fármacos (QUEIROZ et al., 2017).

Quimicamente, os óleos essenciais possuem uma variedade de estruturas e características, sendo estes localizados em secreções do citoplasma de células vegetais que se encontram em um ou mais órgãos da planta, como: pelos secretores ou tricomas, células epidérmicas, células secretoras internas e bolsas secretoras. Estes óleos são misturas complexas que podem conter mais de 300 compostos distintos de baixo peso molecular. Sua pressão de vapor, em relação à pressão atmosférica e à temperatura ambiente, é suficientemente alta para que sejam encontrados parcialmente na forma de vapor. Essas substâncias voláteis pertencem a diversas classes químicas, como álcoois, éteres, óxidos, aldeídos, amins, cetonas, amidas, fenóis, dentre outras (DHIFI et al., 2016).

Os OEs possuem um importante papel ecológico que permite que as plantas regulem e controlem seu ambiente. Como possuem aroma agradável, atraem insetos polinizadores que atuam na frutificação e reprodução das plantas. Inibem a germinação de sementes com o intuito de evitar o processo de movimento de sementes no período de incubação da planta. Atuam na comunicação entre plantas e como repelente de predadores. Todas as partes dos vegetais podem conter OEs, como por exemplo nas flores (laranja, rosa, cravo, lavanda, etc), nas folhas (eucalipto, hortelã, louro, tomilho, sálvia, etc), rizomas (gengibre, bandeira doce, etc), sementes

(coentro, carvi, etc), frutas (epicarpos cítricos, etc) e madeira (pau-rosa, canela, sândalo, etc. (DHIFI et al., 2016).

Os OEs são solúveis em diversos solventes orgânicos como álcoois e éteres, mas praticamente insolúveis em água. Geralmente, esses óleos voláteis, são líquidos e incolores à temperatura ambiente, possuindo odor característico. Possuem baixa densidade e índice de refração e atividade óptica altos. São vastamente utilizados na aromaterapia, sendo esta uma técnica terapêutica que inclui massagem, inalações e banhos utilizando estes óleos voláteis (DHIFI et al., 2016).

Nos óleos essenciais, encontram-se os metabólitos primários e os metabólitos secundários. Os metabólitos primários são macromoléculas essenciais para todos os seres vivos, como exemplo os lipídios, proteídeos e glicídios que possuem funções bem definidas no organismo. Por meio de rotas biosintéticas, esses metabólitos primários originam os metabólitos secundários que, por sua vez, são micromoléculas que possuem estruturas complexas e diversas atividades biológicas (HATTAB, 2020)

Metabólitos secundários são substâncias presentes em algumas fontes naturais, como por exemplo plantas, que não são fundamentais no ciclo celular, contudo, são importantes em outros processos, tais como proteção das plantas contra agentes externos e polinização. Sua formação ocorre durante o processo de ressecção enzimática de metabólitos primários (vitaminas, aminoácidos, açúcares e etc.) (PERVEEN, 2018).

Nos vegetais, os metabólitos secundários são encontrados, principalmente, em cavidades, canais, pelos glandulares e células parenquimáticas diferenciadas, sendo armazenados em flores, folhas, tronco, frutos, raízes e sementes. Estes podem estar em apenas um órgão ou em todo vegetal e atuam atraindo insetos polinizadores, intervindo com hormônios na polinização, regulando a transpiração do vegetal e protegendo-o de agentes externos (DHIFI et al., 2016).

Podemos dizer que os óleos essenciais formam um dos principais grupos de matérias-primas que são utilizadas em diversos âmbitos da indústria, tais como a de cosméticos, alimentos e farmacêutica. Esses óleos são constituídos principalmente por monoterpenos, sesquiterpenos, fenilpropanóides, ésteres e outras substâncias que possuem baixo peso molecular, apresentando valor comercial estável (BIZZO; ANA MARIA; REZENDE, 2009). Muitos compostos terpênicos já foram identificados como derivados funcionais, dentre os quais podemos citar o geraniol e α -bisabolol que são álcoois, mentona (que é uma cetona), citronelal,

sinensal (que são aldeídos) e timol (que é um fenol) (**Figura 10**) (DHIFI et al., 2016). A produção desses OEs é explorada em regiões com baixo desenvolvimento, como por exemplo Índia, Guatemala, China, Brasil, Egito, Indonésia, sendo estes grandes exportadores (BIZZO; ANA MARIA; REZENDE, 2009).

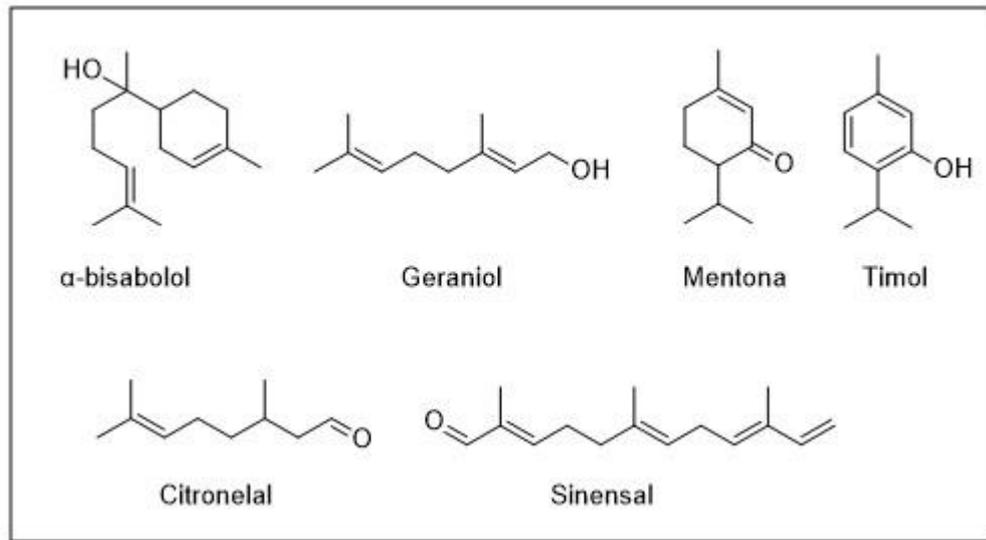


Figura 10. Exemplos de compostos terpênicos.

Fonte: FELIPE e BICAS, 2016, apadtado.

A partir disso, estudos surgiram com o intuito de isolar e identificar as substâncias presentes nesses óleos e os compostos naturais estão ganhando cada vez mais espaço para se tornarem medicamentos alternativos e complementares (JARDAK et al., 2017), uma vez que são promissores para tratar inúmeras doenças (LEI et al., 2018).

Os terpenos são compostos isolados de diferentes fontes naturais como plantas, animais, microrganismos, patógenos de plantas, insetos e organismos marinhos. Estes compostos fazem parte dos metabólitos secundários (formados a partir da ressecção enzimática de metabólitos primários – aminoácidos, açúcares, vitaminas, etc) (PERVEEN, 2018).

Essas substâncias são substâncias constituídas por subunidades de carbono e classificadas de acordo com a quantidade de unidades isoprênicas incorporadas e com base na organização estrutural dos átomos de carbonos que, no caso dos terpenos lineares, se dispõem em configuração cabeça/cauda através do arranjo linear de unidades de isopreno (DE PAULA; VALLIM; TEIXEIRA, 2011).

Os compostos terpênicos representam mais de 50 mil moléculas encontradas na natureza. Geralmente, as diversas substâncias dessa classe são praticamente insolúveis em água e sintetizados por meio de reações iniciadas pela acetil coenzima A ou através de intermediários glicolíticos. Alguns terpenos possuem função bem definida no crescimento e desenvolvimento dos vegetais e podem ser considerados metabólitos primários, como por exemplo a giberelina (**figura 11**) (BAPTISTA-SILVA et al., 2020).

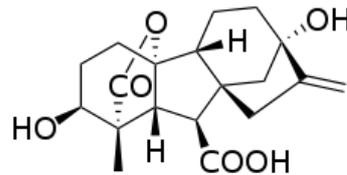


Figura 11. Giberelina.

A maioria dos terpenóides que possuem variação em sua estrutura são ativos biologicamente e são usados em todo mundo para tratar diversas doenças como a malária (utilizando a artemisinina e seus derivados) e o câncer (taxol e derivados) (PERVEEN, 2018).

O taxol, genericamente paclitaxel (**figura 12**), é um composto natural com atividade anticâncer que foi isolado da árvore *Taxus Brevifolia* na década de 1960 por Jonathan L. Hartwell, doutor no Instituto Nacional de Câncer (NCI), nos Estados Unidos. Entretanto, os pesquisadores da época enfrentaram dois grandes desafios. O primeiro estava relacionado a baixa quantidade do composto que era extraído através da árvore e no custo gerado que, na época, ultrapassou em 10 vezes o orçamento previsto. Já o segundo, relacionava-se à determinação da estrutura do taxol. Esse problema só foi resolvido em 1971, quando finalmente definiram sua estrutura. Posteriormente, os ensaios clínicos foram iniciados, mas, devido ao alto custo no desenvolvimento do taxol, a empresa Bristol-Myers Squibb (BMS) tornou-se a nova responsável em seu desenvolvimento (GALLEGO-JARA et al., 2020).

Em 1979, o mecanismo de ação do taxol foi publicado e determinou-se que este atua na inibição da proteína tubulina e age diretamente na divisão celular dos tumores (OBERLIES; KROLL, 2004).

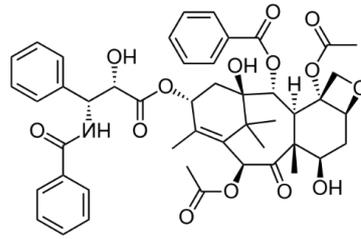


Figura 12. Estrutura do taxol.

Quimicamente, os terpenos são hidrocarbonetos que se estruturam a partir de unidades isoprênicas (**Figura 13**). Enquanto os terpenóides são classes de terpenos que possuem diferentes grupos funcionais em sua estrutura. Esses terpenos podem ser classificados de acordo com a quantidade de carbonos presente em sua estrutura: isoprenos e isoprenóides (5 carbonos), monoterpenos e monoterpenóides (10 carbonos), sesquiterpenos e sesquiterpenóides (15 carbonos), diterpenos e diterpenóides (20 carbonos), sesterpenos e sesterpenóides (25 carbonos), triterpenos e triterpenóides (30 carbonos) e tetraterpenos e tetraterpenóides (40 carbonos) (PERVEEN, 2018).

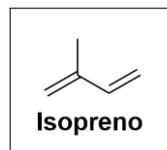


Figura 13. Estrutura do isopreno.

Esses compostos vêm sendo explorados por apresentarem uma ampla variedade de propriedades farmacológicas e por possuírem grande potencial anticâncer, despertando o interesse dos cientistas (LUDWICZUK; SKALICKA-WOŹNIAK; GEORGIEV, 2017). Neste trabalho será destacado o monoterpenóide geraniol (**Figura 14**).

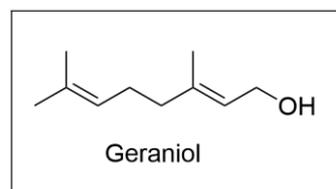


Figura 14. Fórmula estrutural do geraniol.

1.5. Biossíntese de terpenóides

A biossíntese de terpenos e terpenóides ocorre nas plantas através de duas importantes vias metabólicas: a via do metileritritol-fosfato (MEP) e a via do mevalonato (MVA). A via

MEP é aquela realizada exclusivamente por fungos, bactérias e algas. Já a via MVA ocorre em plantas, animais, fungos, bactérias e algas (HUANG; OBSOURN, 2019).

Ambas as vias possuem dois precursores em comum que são o isopentenilpirofosfato (IPP) e o seu isômero dimetilalilpirofosfato (DMAPP), formados através de moléculas específicas para cada via que serão abordadas a seguir. Inicialmente, há uma condensação cabeça-cauda entre IPP e DMAPP (**Figura 15**), produzindo o difosfato de geranila (GPP), sendo este o precursor direto da formação dos terpenóides. (WANG; QUAN; XIAO, 2019).

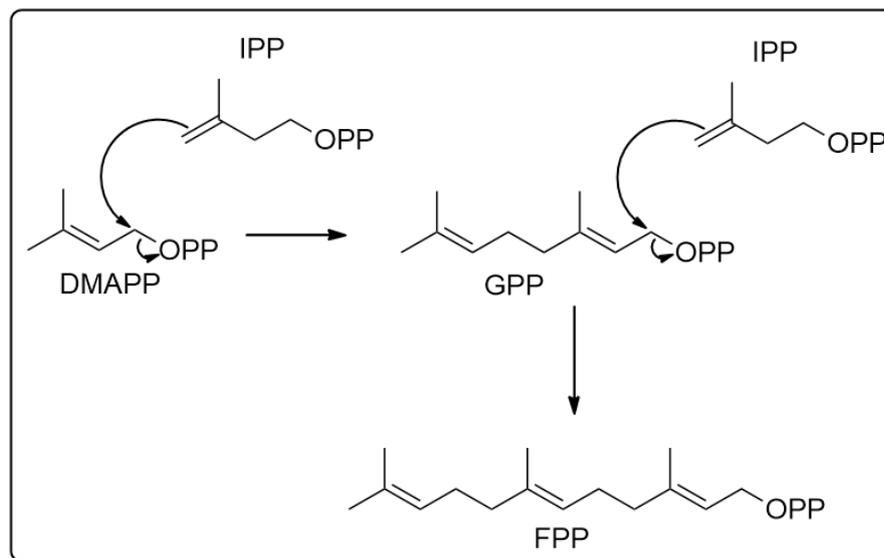


Figura 15. Condensação cabeça-cauda entre IPP e DMAPP para formação de GPP e condensação entre GPP e IPP para formação de FPP.

Fonte: SZKOPÍŇSKA; PŁOCHOCKA, 2005.

A via MEP é uma via metabólica que ocorre nos plastídeos, que é um grupo de organelas presentes em bactérias, fungos e algas. Essa via é iniciada com uma reação de condensação e redução que ocorrem entre o piruvato e o gliceraldeído-3-fosfato (GAP). E, após algumas reações entre eles, são formados os dois blocos construtores dos terpenos e terpenóides, o IPP e o DMAPP.

Diferente da via MEP, a síntese de terpenos e terpenóides através da via MVA ocorre no citosol, que é um líquido encontrado no interior do citoplasma, presente nos organismos já citados. A rota biossintética para formação dos terpenos e terpenóides é iniciada através da condensação entre moléculas de Acetilcoenzima A (Acetil CoA), dando origem ao ácido mevalônico. Por sua vez, o ácido mevalônico sofre uma sequência de reações formando os

blocos construtores dos terpenos, o DMAPP e o IPP. Posteriormente, o IPP e o DMAPP se condensam e originam o pirofato de geranila (GPP), sendo este o precursor direto para a formação de monoterpenos. Por fim, a formação de terpenos com maiores cadeias ocorre através de outras condensações dos precursores já citados. A **figura 16** ilustra a biossíntese de terpenos através da via MVA.

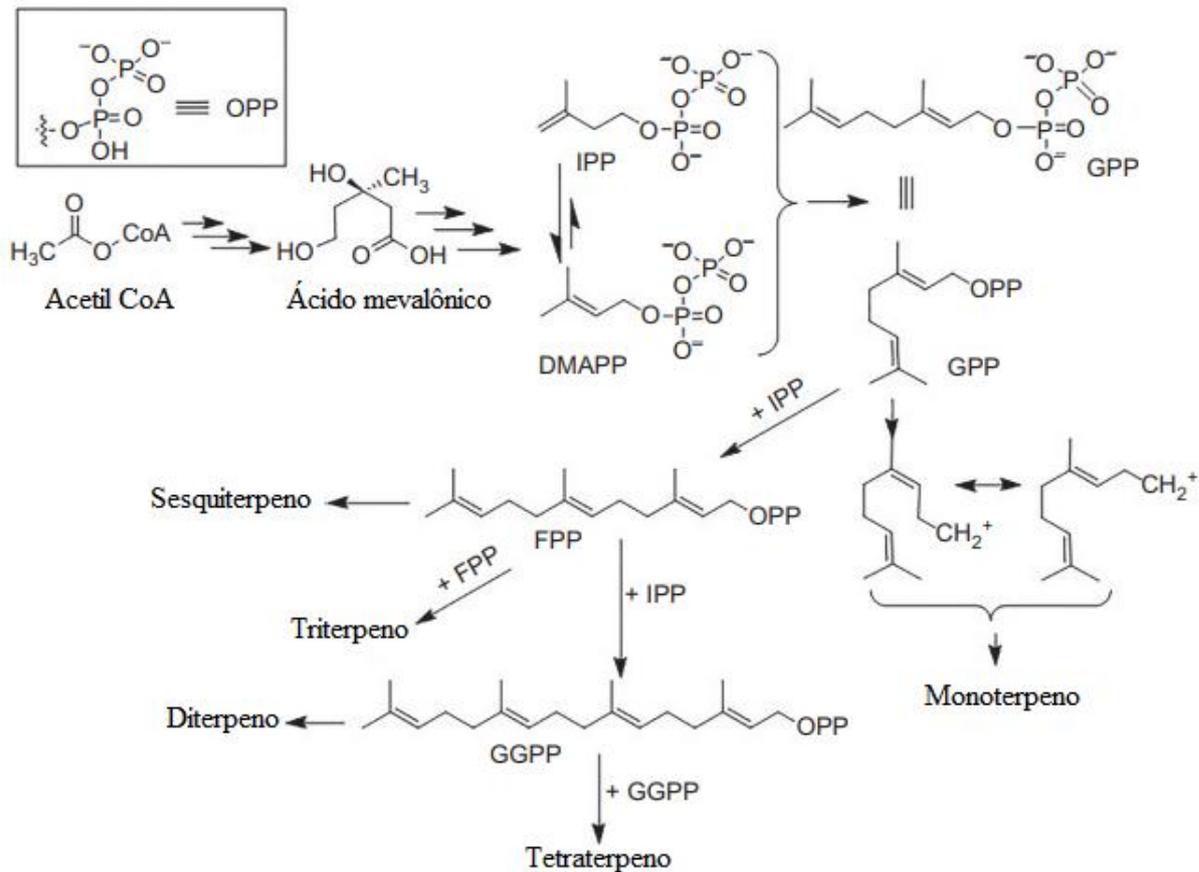


Figura 16. Biossíntese dos diversos terpenos através da via do mevalonato (MVA).

Fonte: HABTERMARIAM, 2019.

1.6. Geraniol: atividade neoplásica em diferentes linhagens de células

O geraniol é um álcool monoterpênico acíclico que apresenta um aroma bastante agradável de fragrâncias florais, encontrado de forma natural e obtido através da purificação de óleos essenciais de diversas plantas como rosa, capim-limão, citronela, dentre outras, que geralmente são da espécie de *Cymbopogon* (MAÇZKA; WIŃSKA; GRABARCZYK, 2020). Sua solubilidade em água é de $100 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ a 25°C e seu coeficiente de partição *n*-octanol/água é de 2,65 (PAVAN et al., 2018). Esse álcool é bastante conhecido e empregado em diversos

âmbitos da indústria mundial, como por exemplo, no setor de cosméticos (ROCCA, 2016), agroquímicos e domissanitários (MAÇZKA; WIŃSKA; GRABARCZYK, 2020).

Entretanto, estudos realizados nos últimos anos relatam que o geraniol apresenta inúmeras propriedades farmacológicas, dentre as quais destacam-se as antitumoral, antibacteriana, anti-inflamatória, analgésica, etc. (MAÇZKA; WIŃSKA; GRABARCZYK, 2020) que são extremamente importantes, uma vez que existem grandes impasses na busca da cura ou tratamento de diversas enfermidades como o câncer (CHO et al., 2016). Desse modo, esse terpenóide tornou-se um composto promissor e tem sido cada vez mais explorado.

Segundo pesquisas, foi comprovado que o geraniol influencia em vários processos biológicos e em múltiplas moléculas de sinalização, interferindo de forma positiva no ciclo comum das células, tornando-se de extrema importância para o combate a células cancerosas (CHO et al., 2016). Estudos mostram sua eficácia antitumoral contra diversos tipos de câncer que englobam os tumores pancreáticos, hepáticos, renais, pulmonares, mamários, prostáticos, dentre outros (PAVAN et al., 2018).

O geraniol apresenta-se como um ponto de partida inspirador para o desenvolvimento de novas substâncias para o tratamento do câncer, uma vez que atua em moléculas e vias de sinalização celular que são típicas na progressão da doença (CHO et al., 2016). Em seguida, serão mostrados alguns estudos que abordam o potencial curativo do geraniol contra diversos tipos de câncer.

Câncer de mama

Estudos desenvolvidos *in vitro* com a linhagem de células mamárias cancerosas MCF-7 demonstraram atividades antitumoral desempenhada pelo geraniol. Algumas averiguações como aumento no nível de p27Kip1, parada do ciclo celular, redução na expressão das proteínas CDK 2, ciclina A, ciclina D1, ciclina E e CDK4, com inibição do crescimento tumoral, mostraram a eficácia dos efeitos antineoplásicos do geraniol. Além disso, o monoterpene apresentou baixa toxicidade em células MCF-10F (células mamárias saudáveis) (DUNCAN et al., 2004).

Em um outro estudo foi demonstrado que o geraniol influencia em diversas etapas das vias de processos biológicos que interferem no ciclo celular. De acordo com esse estudo, esse

terpenóide anulou os efeitos das células cancerígenas de mama (MCF-7), não influenciando no comportamento normal das células mamárias saudáveis MCF-10F (CHO et al., 2016).

Câncer de próstata

Para o câncer de próstata, pesquisas mostraram que o composto em questão induziu as células cancerígenas da próstata (PC-3) a apoptose por meio de um mecanismo que tem como base a ativação da Caspase-3 e a despolarização do potencial da mitocôndria (KIM et al., 2011). Outro estudo demonstrou que o geraniol controlou o crescimento de tumores em células neoplásicas da próstata, reduzindo a presença do fator de transcrição E2F8, que desregula o ciclo celular na fase G2 (LEE et al., 2016).

Câncer de pulmão

Em células A549 (células cancerosas do pulmão), o geraniol atua na via do mevalonato impedindo a proliferação celular e causando a apoptose nas células cancerosas (GALLE et al., 2014). Outro estudo recente realizado em camundongos albinos suíços mostra que o geraniol inibe significativamente o câncer de pele. O terpenóide suprimiu a via de sinalização Ras/Raf/ERK1/2 e induziu a apoptose (LEI et al., 2018).

Câncer de pele

Em uma pesquisa, o geraniol foi administrado em camundongos fêmeas em dieta de 0,65; 6,5 e 65 mmol/kg, respectivamente, durante 14 dias antes da indução do tumor e 21 dias posteriores ao transplante de tumor. O desenvolvimento do melanoma foi inibido com uma dose 6,5 mmol/kg (MAÇZKA; WIŃSKA; GRABARCZYK, 2020).

Câncer de cólon

Em um estudo de viabilidade celular foi investigado por ensaios MTT se o geraniol e o seu derivado acetato de geranila exerciam ação antiproliferativa em células do cólon (colo-205). Os resultados mostraram que ambos exerceram atividade significativa contra as células e induziram a apoptose; entretanto, o geraniol apresentou uma atividade melhor que o acetato de geranila (ZHANG et al., 2018).

Câncer hepático

Um estudo mostrou que o geraniol diminuiu o número de lesões hepáticas pré-tumorais, induzidas pelo 2-acetilaminofluoreno (2-AAF) em camundongos machos da linhagem Wistar

quando administrado em dosagem de 250 mg/kg. Em outro estudo, com os mesmos camundongos, mas com tumores induzidos por fenobarbital, descobriu-se que, após inibir a fase de promoção do tumor, o geraniol suprimiu o câncer no fígado e induziu a apoptose (MAŁCZKA; WIŃSKA; GRABARCZYK, 2020).

Câncer endometrial

Uma pesquisa recente, *in vivo* em modelos de ratos Wistar, apontou que o tratamento com geraniol suprimiu o carcinoma endometrial, inibindo a oncogênese e ativando os genes supressores do tumor que foram induzidos por *N*-metil-*N*²-nitro-*N*-nitrosoguanidina a 150 mg/kg (LEI, 2018).

1.7. Análogos do geraniol: potenciais agentes quimioterápicos

A síntese de compostos análogos surgiu como uma alternativa de realizar mudanças nas propriedades físicas e químicas, redução da toxicidade e aumento do efeito terapêutico de diversas moléculas (E SILVA et al., 2022).

Patrick (2021) sugere alguns fundamentos importantes para a síntese de potenciais análogos dos fármacos que são: potencialização da atividade biológica, descoberta de outras atividades para um determinado análogo, melhor entendimento da relação estrutura/atividade e, por fim, redução dos custos para o desenvolvimento de novas pesquisas.

Em relação ao geraniol, novas pesquisas vêm surgindo com o intuito de explorar o potencial terapêutico de seus análogos. Dentre esses estudos, estão o Anilinoogeraniol (AGOH) e os derivados ésteres butirato de geranila, caproato de geranila e caprilato de geranila.

O primeiro exemplo de análogo do geraniol é o anilinoogeraniol, representado na **figura 17**, que foi testado com o intuito de bloquear a invasão de células cancerosas de mama da linhagem celular MDA-MB-231. Este estudo mostrou que o AGOH tem um potencial invasivo em células cancerosas de 100 µM. A inibição ocorreu, principalmente, através do bloqueio da ativação de duas proteínas sinalizadoras que desempenham um importante papel durante o processo de metástase: RhoC e RhoA. Ademais, o AGOH também foi testado em células saudáveis da linhagem MCF10A e apresentou baixa toxicidade nas mesmas (CHEN et al., 2014).

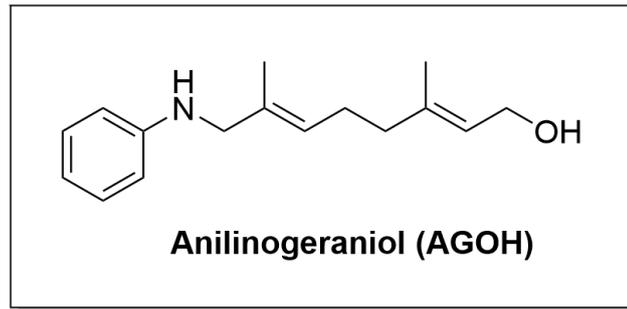


Figura 17. Análogo anilino-geraniol.

Uma rota sugerida para obtenção de derivados do geraniol de forma rápida e fácil, é a esterificação desse álcool. Num estudo publicado por Widiyarti e colaboradores (2019), são descritas as sínteses de análogos derivados de ésteres de geraniol: butirato de geranila, caproato de geranila e caprilato de geranila, representados na **figura 18**. Para esses análogos, foi avaliada a atividade citotóxica *in vitro* em células P388 (leucemia murina) através do método colorimétrico MTT.

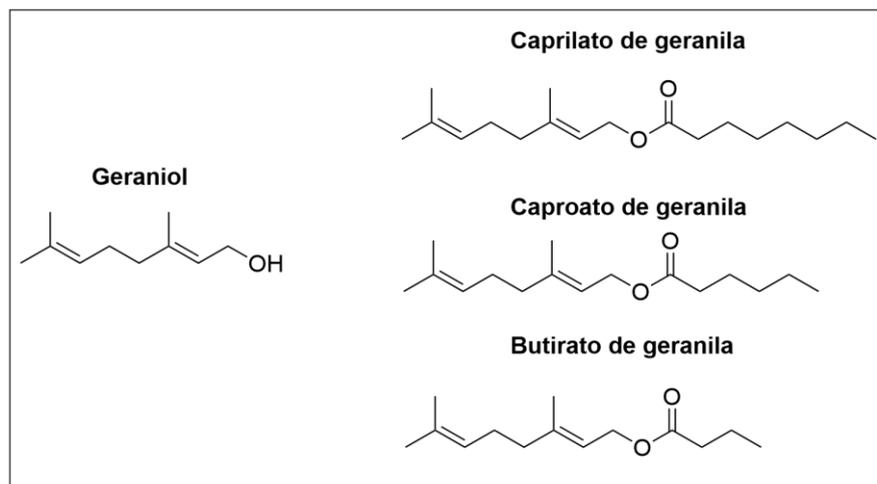


Figura 18. Análogos butirato de geranila, caproato de geranila e caprilato de geranila.

Os compostos mostraram atividade na faixa de concentração de IC_{50} de 22,34-32,29 $\mu\text{g/mL}$, enquanto o valor de IC_{50} do geraniol obtido para células de leucemia murina foi de 28,12 $\mu\text{g/mL}$. Em relação à lipofilicidade, o LogP do butirato de geranila é 3,75, do caproato de geranila é 4,62 e do caprilato de geranila 5,46, enquanto o do geraniol é 3,20. Este estudo mostra que o butirato de geranila e o caproato de geranila apresentaram uma diminuição na atividade citotóxica, enquanto o caprilato de geranila apresentou um aumento. Esta mudança foi associada à lipofilicidade dos compostos (E SILVA et al., 2022).

A lipofilicidade é um parâmetro físico-químico que está ligada à distribuição e absorção de um fármaco no organismo, sendo associada a solubilidade e permeabilidade na membrana celular (CANTO, 2016). É através dela que são determinadas as tendências de distribuição das soluções aquosas e estruturas apolares do nosso organismo (LIPINSKI et al., 2001).

Quantitativamente, a lipofilicidade é descrita através do coeficiente de partição octanol/água e é representada pelo LogP. Quanto menor o logP, menor a lipofilicidade, quanto maior o logP, maior a lipofilicidade das substâncias. O aumento de logP provoca uma maior penetração do fármaco na membrana celular, sendo essa formada por moléculas apolares e, mesmo penetrando com facilidade, há uma diminuição na sua atividade devido à baixa biodisponibilidade que ocorre em razão da baixa capacidade desse composto circular na corrente sanguínea (SMITH; CUCURULL-SANCHEZ, 2007; LIPINSKI et al., 2001). Sendo assim, pode-se concluir que a o aumento significativo da lipofilicidade do caprilato de geranila ocasionou na diminuição de sua atividade.

De acordo com o exposto, é notável o problema de saúde pública que o câncer representa e a necessidade de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos que tratem essa enfermidade. Como uma estratégia em busca de um tratamento eficaz para este mal, diversos pesquisadores propõem a síntese de compostos que se baseiam em outros que já apresentam certo potencial para tratar a doença (compostos análogos).

1.8. Glioblastoma multiforme: definição, estatísticas e tratamentos

O glioblastoma é um tipo de câncer altamente agressivo e maligno que acomete o sistema nervoso central (SNC), que é composto pela medula espinhal e o cérebro. Dos casos gerais de câncer no SNC, cerca de 85 a 90% ocorrem no cérebro. O glioblastoma é caracterizado pelo crescimento rápido e invasivo de células tumorais no tecido cerebral. Esse tumor pertence à classe dos gliomas, que são neoplasias derivadas das células gliais: células que desempenham uma função de sustentação e nutrição dos neurônios no SNC. Além de ser a classe mais comum em cânceres no sistema nervoso central, o glioblastoma é o pior prognóstico esperado haja vista a rápida progressão e os danos causados, tanto que é classificado como grau IV pela Organização Mundial de Saúde (OMS), demonstrando sua alta malignidade (ASCO, 2022).

A patogênese do glioblastoma multiforme (GBM) envolve uma complexa interação de eventos genéticos e moleculares. Diversas alterações genéticas frequentes contribuem significativamente para o desenvolvimento e progressão desse tumor. Por exemplo, a amplificação do gene EGFR, mutações no gene TP53 e a perda de heterozigidade dos

cromossomos 1p e 19q, as quais são consideradas alterações genéticas importantes. Essas alterações desencadeiam um processo de crescimento celular descontrolado, invasão local e angiogênese, que é a formação de novos vasos sanguíneos para sustentar o crescimento tumoral (LOUIS et al., 2016).

A maioria dos indivíduos com GBM apresenta sintomas inespecíficos, que são comuns a outras doenças e condições de saúde, como a fadiga. Sintomas mais diretamente associados à manifestação clínica desse grupo de tumores podem incluir o surgimento de crises convulsivas recentes, déficits focais (como perda de movimento em membros superiores ou inferiores), comprometimento neuro-cognitivo (como alterações de memória) e a presença de dores de cabeça, náuseas e/ou vômitos, decorrentes do aumento da pressão intracraniana. O glioblastoma é responsável por aproximadamente 48% de todos os casos de tumores do sistema nervoso central. Sua incidência é estimada em 3,21 casos a cada 100 mil pessoas. Geralmente, a idade média de diagnóstico é de 64 anos, afetando mais homens do que mulheres (ASCO, 2022).

Globalmente, a incidência de neoplasias do sistema nervoso central foi registrada em aproximadamente 310.000 casos novos, representando 1,6% de todos os tipos de câncer. No ano de 2020, estimou-se a ocorrência de 170.000 casos novos em indivíduos do sexo masculino e 140.000 em indivíduos do sexo feminino. Essas estimativas correspondem a uma taxa de risco de aproximadamente 3,90 casos por 100.000 homens e 3,00 casos por 100.000 mulheres. Regiões com as mais altas taxas de incidência de neoplasias do SNC, independentemente do sexo, foram identificadas no Norte e Sul da Europa, bem como na Europa Ocidental (FERLAY et al., 2020; SUNG et al., 2021).

Já no Brasil, estima-se que haverá aproximadamente 11.490 novos casos de câncer do sistema nervoso central anualmente no triênio de 2023 a 2025, sendo 6.110 casos em homens e 5.380 casos em mulheres. Essas estimativas correspondem a um risco estimado de 5,80 casos novos por 100 mil homens e 4,85 casos novos por 100 mil mulheres. Excluindo os tumores de pele não-melanoma, o câncer do SNC ocupa a 11ª posição entre os tipos de câncer mais comuns, com taxas de incidência mais elevadas observadas na região Sul independente do sexo (INCA, 2022). Com relação à mortalidade no país, no ano de 2020, foi registrada uma quantidade de 9.355 óbitos decorrentes de câncer do sistema nervoso central, correspondendo a uma taxa de 4,42 óbitos por 100 mil indivíduos. Entre os indivíduos do sexo masculino, foi observado um total de 4.787 óbitos, com uma taxa de 4,62 por 100 mil. Já entre as mulheres, foram contabilizados 4.567 óbitos, com uma taxa de 4,22 por 100 mil (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2020).

O diagnóstico de tumores do sistema nervoso central envolve uma abordagem multidisciplinar que combina informações clínicas, exames de imagem e análises histopatológicas. Os exames de imagem, como ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC), desempenham um papel fundamental na identificação de lesões suspeitas no SNC. Além disso, a coleta de tecido tumoral por meio de biópsias ou ressecções cirúrgicas é necessária para análise histopatológica, que é considerada o padrão ouro para a classificação e diagnóstico preciso dos tumores cerebrais, pois permite a identificação de características morfológicas e moleculares específicas que auxiliam no diagnóstico diferencial (LOUIS et al., 2016). Os avanços na área molecular têm permitido também a utilização de biomarcadores, como mutações genéticas específicas e perfis de expressão gênica, para auxiliar na classificação e prognóstico dos tumores do SNC (WELLER et al., 2017; BRENNAN et al., 2019).

No que tange o tratamento de glioblastomas, o processo tem como fulcro três processos: a cirurgia, seguido da radioterapia e da quimioterapia. A cirurgia tem como objetivo principal reduzir o volume do tecido tumoral sólido no cérebro de forma que o tecido cerebral necessário para a função neurológica seja preservado. Além disso, o procedimento visa retirar as células localizadas no centro do tumor e reduzir a pressão intracraniana. Um desafio significativo reside no fato de que os glioblastomas são cercados por uma zona de migração com infiltração de células tumorais que penetram nos tecidos circundantes, tornando impossível a remoção completa do tumor. A cirurgia, ao proporcionar a redução do tamanho do tumor, pode estender a sobrevida de alguns pacientes e melhorar a qualidade de vida restante (AANS, 2022).

Após a cirurgia, quando a ferida estiver cicatrizada, a radioterapia e a quimioterapia podem começar. A radioterapia tem como objetivo eliminar seletivamente as células tumorais remanescentes infiltradas nos tecidos cerebrais normais circundantes. Cada sessão de radioterapia acarreta danos ao tecido saudável e normal. O uso de radioterapia tem demonstrado proporcionar melhores resultados e taxas de sobrevida mais longas para a maioria dos pacientes em comparação com a cirurgia isolada ou o tratamento de suporte. Os pacientes então, submetidos à quimioterapia, recebem medicamentos especiais com o intuito de eliminar as células tumorais. A quimioterapia com o agente Temozolomida (**Figura 19**) (TMZ) é considerada o padrão atual de tratamento para GBM (AANS, 2022).

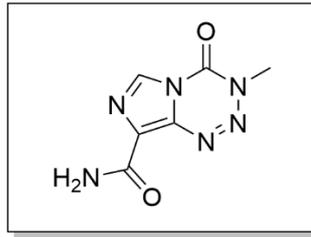


Figura 19. Temozolomida.

No entanto, um obstáculo significativo surge no processo quimioterápico: A TMZ foi o único fármaco aprovado pelo FDA para o tratamento de gliomas, sendo utilizada como tratamento padrão atual (FISHER; ADAMSON, 2021; NBTS, 2022). Além do baixo número de medicamentos disponíveis, existem outras grandes dificuldades no tratamento quimioterápico como: a barreira hematoencefálica (BHE) e os efeitos colaterais dos medicamentos. A BHE é uma membrana de permeabilidade seletiva que protege o SNC de substâncias neuro-tóxicas presentes no sangue, restringindo muitos medicamentos antitumorais (SARKARIA et al., 2018). A TMZ, no entanto, através de suas propriedades lipofílicas, possui a capacidade de atravessar a BHE, alcançando concentrações máximas no cérebro de aproximadamente 30-40% da concentração presente no plasma sanguíneo. Ainda assim, o metabólito ativo da Temozolomida, conhecido como metil-triazenoimidazol-carboxamida (MTIC), é inativo fora das células tumorais de GBM e a meia-vida do medicamento na corrente sanguínea tem duração de apenas 1,8 horas, devido à hidrólise que ocorre no plasma sanguíneo, limitando assim a eficácia terapêutica da TMZ em atingir concentrações terapeuticamente relevantes para o tratamento (CHU; DEVITA, 2021; MA et al., 2019). Já com relação aos efeitos colaterais da TMZ, são apresentados diversos como náusea, vômito, perda de apetite, fadiga, dores de cabeça, alopecia e prisão de ventre (DAVIS, 2016).

Para auxiliar os estudos e pesquisas de GBMs, é utilizada amplamente uma linhagem celular denominada U87MG, uma linhagem de glioblastomas multiformes primários, com alta invasividade e crescimento rápido. Ela é utilizada *in vitro* para estudar a biologia tumoral, a resposta a tratamentos e a busca por novas terapias, além de ser conhecida por expressar marcadores típicos de glioblastomas, como as já citadas mutações do gene TP53 e amplificação do gene EGFR, ou seja, é fundamental para avanços no entendimento da patogênese dos GBMs e no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas (LOUIS et al., 2016).

Diante de toda a problemática apresentada, faz-se necessário a constante evolução da pesquisa em uma abordagem multidisciplinar e colaborativa para buscar novas possibilidades

aos tratamentos utilizados atualmente. Em vista disso, este trabalho descreve a síntese e caracterização de 12 derivados do geraniol e a avaliação da atividade citotóxica de 9 desses derivados, contra a linhagem celular U87MG, isolada do glioblastoma, visando o enfrentamento aos desafios associados a esse mal.

2. OBJETIVOS

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5. CONCLUSÕES

6. SEÇÃO EXPERIMENTAL

7. REFERÊNCIAS

- AANS. Glioblastoma Multiforme – Symptoms, Diagnosis and Treatment Options. c2022. Disponível em: <<https://www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-andTreatments/Glioblastoma-Multiforme>>. Acesso em 29 de mai. de 2023.
- ACS, A. C. S. How Chemotherapy Drugs Work. Disponível em: <<https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-chemotherapy-drugs-work.html>>. Acesso em: 28 mai. 2023.
- AIZAWA, K. et al. Tobacco carcinogen induces both lung cancer and non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinomas in ferrets which can be attenuated by lycopene supplementation. *International Journal of Cancer*, v. 139(5), 1171–1181, 2016. ALBERTS, B. et al. *Biologia Molecular da Célula*. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- ALBERTS, B. et al. *Biologia Molecular da Célula*. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- ARAÚJO, L. H. et al. Lung cancer in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 44, n. 1, p. 55–64, 2018.
- ASCO. Brain Tumor: Statistics | Cancer.Net. c2022. Disponível em: <<https://www.cancer.net/cancer-types/brain-tumor/statistics>>. Acesso em 29 de mai. de 2023.
- BAPTISTA-SILVA, S. et al. The progress of essential oils as potential therapeutic agents: a review. <https://doi-org.ez38.periodicos.capes.gov.br/10.1080/10412905.2020.1746698>, v. 32, n. 4, p. 279–295, 2020.
- BIZZO, H. R.; ANA MARIA, C. H.; REZENDE, C. M. Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. *Química Nova*, v. 32, n. 3, p. 588–594, 2009.
- BRENNAN, C. W. et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell*, v. 180, n. 3, p. 610-624.e21, 2019.
- BUENO, L. DE M. Estudo da síntese de análogos benzil alquil éter da miltefosina e da erufosina. Dissertação de mestrado, USP. São Paulo. p. 1–65, 2016.
- CANTO, Eduardo Leite do. O que é coeficiente de partição? Grandeza informa tendência de soluto distribuir-se entre fases líquidas. 2016. Disponível em: <http://professorcanto.com.br/boletins_qui/055.pdf>. Acesso em: 29 de mai. de 2023.
- CHEN, M. et al. Use of synthetic isoprenoids to target protein prenylation and Rho GTPases in

- breast cancer invasion. *Plos One*, v. 9(2), p. 1-10, 2014.
- CHO, M. et al. The antitumor effects of geraniol: Modulation of cancer hallmark pathways (Review). *International Journal of Oncology*, v. 48, n. 5, p. 1772–1782, 2016.
- CHU, E.; DEVITA, V. T. Physicians' cancer chemotherapy drug manual 2021. 21a ed. Jones & Bartlett Publishers, 2021.
- CORRÊA JÚNIOR, C.; SCHEFFER, M. C. As plantas medicinais, aromáticas e condimentares e a agricultura familiar. *Horticultura Brasileira*, v. 32, n. 3, p. 376, 2014.
- DAVIS, M. E. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, v. 20, p. 1–8, 2016.
- DE PAULA, J. C.; VALLIM, M. A.; TEIXEIRA, V. L. What are and where are the bioactive terpenoids metabolites from Dictyotaceae (Phaeophyceae). *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v. 21, n. 2, p. 216–228, 2011.
- DEVITA JR, Vincent T.; CHU, Edward. A history of cancer chemotherapy. *Cancer research*, v. 68, n. 21, p. 8643-8653, 2008.
- DHIFI, W. et al. Essential Oils' Chemical Characterization and Investigation of Some Biological Activities: A Critical Review. *Medicines*, v. 3, n. 4, p. 25, 2016.
- DUNCAN, R. E. et al. Geraniol and β -ionone inhibit proliferation, cell cycle progression, and cyclin-dependent kinase 2 activity in MCF-7 breast cancer cells independent of effects on HMG-CoA reductase activity. *Biochemical Pharmacology*, v. 68, n. 9, p. 1739–1747, 2004.
- E SILVA, Gabriel dos Santos et al. Review of anticancer activity of monoterpenoids: Geraniol, nerol, geranial and neral. *Chemico-Biological Interactions*, v. 362, p. 109994, 2022.
- FELIPE, L. O.; BICAS, J. L. Terpenos, aromas e a química dos compostos naturais. Vol. 39, Nº 2, p. 120-130, 2017.
- FERLAY, J. et al. Global cancer statistics 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 65, n. 2, p. 87–108, 2015.
- FISHER, J. P.; ADAMSON, D. C. Current FDA-Approved Therapies for High-Grade Malignant Gliomas. *Biomedicines*, v. 9, p. 324, 2021.
- GALLEGO-JARA, J. et al. A Compressive Review about Taxol®: History and Future

Challenges. *Molecules*, v. 25, n. 24, p. 5986, 2020.

GALLE, M. et al. Suppression by geraniol of the growth of A549 human lung adenocarcinoma cells and inhibition of the mevalonate pathway in culture and in vivo: Potential use in cancer chemotherapy. *Nutrition and Cancer*, v. 66, n. 5, p. 888–895, 2014.

HABTEMARIAM, S. Introduction to plant secondary metabolites—From biosynthesis to chemistry and antidiabetic action. *Medicinal Foods as Potential Therapies for Type-2 Diabetes and Associated Diseases*, p. 109–132, 2019.

HATTAB, M. EL. *Algae Essential Oils: Chemistry, Ecology, and Biological Activities. Essential Oils - Bioactive Compounds, New Perspectives and Applications*, 2020.

HUANG, A. C.; OSBOURN, A. Plant terpenes that mediate below-ground interactions: prospects for bioengineering terpenoids for plant protection. *Pest Management Science*, v. 75, p. 2368-2377, 2019.

INCA. Como surge o câncer? | INCA - Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer>>. Acesso em: 28 mai. 2023a.

INCA. O que é câncer? | INCA - Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>. Acesso em: 28 mai. 2023b.

INCA, I. N. DE C. Estimativa 2020 – Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/noticias/brasil-tera-625-mil-novos-casos-de-cancer-cada-ano-do-trienio-2020-2022>>. Acesso em: 28 mai. 2023.

INCA, I. N. DE C. Estimativa 2023 – Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>>. Acesso em: 28 mai. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2020.

JARDAK, M. et al. Chemical composition, anti-biofilm activity and potential cytotoxic effect on cancer cells of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil from Tunisia. *Lipids in Health and Disease*, v. 16, n. 1, p. 190, 2017.

KIM, S. H. et al. Geraniol inhibits prostate cancer growth by targeting cell cycle and apoptosis pathways. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 407, n. 1, p. 129–134,

2011.

KLEIN, D. Química Orgânica. 2.ed. Rio de Janeiro: LTC Editora, Vol 1, 2016.

LEE, S. et al. Geraniol suppresses prostate cancer growth through down-regulation of E2F8. *Cancer Medicine*, v. 5, n. 10, p. 2899–2908, 2016.

LEI, Y. et al. Pharmacological Properties of Geraniol – A Review. *Planta Medica*, v. 85, p. 48–55, 2018.

LIEBER, E. et al. Infrared spectra of acid azides, carbamyl azides and other azido derivatives: Anomalous splittings of the N₃ stretching bands. *Spectrochimica Acta*, [s. l.], v. 19, p. 1135–1144, 1963.

LIPINSKI, C. A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 46, p. 3–26, 2001.

LOUIS, D. N. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*, v. 131, n. 6, p. 803–820, 2016.

LUDWICZUK, A.; SKALICKA-WOŹNIAK, K.; GEORGIEV, M. I. Terpenoids. In: *Pharmacognosy: Fundamentals, Applications and Strategy*. [s.l.] Elsevier Inc., p. 233–266, 2017.

MA, M. et al. A novel stimulus-responsive temozolomide supramolecular vesicle based on host–guest recognition. *Colloid and Polymer Science*, v. 297, p. 261–269, 2019.

MAĆZKA, W.; WIŃSKA, K.; GRABARCZYK, M. One Hundred Faces of Geraniol. *Molecules*, v. 25, n. 14, p. 3303, 2020.

NBTS. About GBM - GBM Awareness Day - National Brain Tumor Society. c2022. Disponível em: <<https://braintumor.org/take-action/about-gbm/>>. Acesso em 29 de mai. de 2023.

NIH. (2021). Side Effects of Cancer Treatment - National Cancer Institute. c2022. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects>>. Acesso em 28 de mai. de 2023.

OBERLIES, N. H.; KROLL, D. J. Camptothecin and Taxol: Historic Achievements in Natural Products Research. *Journal of Natural Products*, v. 67(2), p. 129–135, 2004.

PATRICK, G. L. An introduction to medicinal chemistry. *Angewandte Chemie International*

Edition, 6(11), 951–952., p. 2013–2015, 2021.

PAVAN, B. et al. Geraniol Pharmacokinetics, Bioavailability and Its Multiple Effects on the Liver Antioxidant and Xenobiotic-Metabolizing Enzymes. *Frontiers in Pharmacology*, v. 9, n. JAN, p. 18, 2018.

PAVIA, D. L. et al. *Introdução à Espectroscopia*. 1 a ed. Cengage Learning, 2010.

PERVEEN, S. Introductory Chapter: Terpenes and Terpenoids. *Terpenes and Terpenoids*, 2018.

POMMIER, Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. *Nature Reviews Cancer*, v. 6(10), p. 789–802, 2006.

QUEIROZ, T. B. et al. Cytotoxic and genotoxic potential of geraniol in peripheral blood mononuclear cells and human hepatoma cell line (HepG2). *Genetics and Molecular Research*, v. 16, n. 3, p. 16039777, 2017.

RASHID, H. et al. Anti-cancer potential of sophoridine and its derivatives: Recent progress and future perspectives. *Bioorganic Chemistry*, v. 99, p. 103863, 2020.

ROCCA, V. LA. *Atividade antinociceptiva do geraniol: estudos comportamentais e eletrofisiológicos*. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba, 2016.

RODRIGUES, J. D.; CRUZ, M. S.; PAIXÃO, A. N. Uma análise da prevenção do câncer de mama no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 20, n. 10, p. 3163–3176, 2015.

SALEM, M. S. Z. Cancer: Some genetic considerations. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, v. 16, n. 1, p. 1–10, 2015.

SARKARIA, Jann N. et al. Is the blood–brain barrier really disrupted in all glioblastomas? A critical assessment of existing clinical data. *Neuro-oncology*, v. 20, n. 2, p. 184-191, 2018.

SHARIFI-RAD, J. et al. Natural Products and Synthetic Analogs as a Source of Antitumor Drugs. *Biomolecules*, v. 9, n. 11, p. 679, 2019.

SMITH, D. A.; CUCURULL-SANCHEZ, L. The Adaptive In Combo Strategy. *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, v. 5, p. 957–969, 2007.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

TEIXEIRA, L. A.; PORTO, M. A.; NORONHA, C. P. O câncer no Brasil: Passado e Presente. Disponível em:

<[https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/iciict/18554/2/o_cancer_no_brasil_passado_e_presente - INTEGRAL FINAL COM CAPA.pdf](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/iciict/18554/2/o_cancer_no_brasil_passado_e_presente_-_INTEGRAL_FINAL_COM_CAPA.pdf)>. Acesso em: 30 mai. 2023.

WANG, Q.; QUAN, S.; XIAO, H. Towards efficient terpenoid biosynthesis: manipulating IPP and DMAPP supply. *Bioresources and Bioprocessing* 2019 6:1, v. 6, n. 1, p. 1–13, 2019.

WELLER, M. et al. Molecular classification of diffuse cerebral WHO grade II/III gliomas using genome- and transcriptome-wide profiling improves stratification of prognostically distinct patient groups. *Acta Neuropathologica*, v. 134, n. 5, p. 781-800, 2017.

WIDIYARTI, G.; MEGAWATI, M.; HANAFI, M. The Potential use of Geraniol Esters from Citronella Oil as Anticancer Agents. *Oriental Journal of Chemistry*, v. 35, n. 3, p. 987–996, 2019.

WHO, W. H. O. Évaluation des méthodes GLOBOCAN pour établir des estimations nationales de l'incidence du cancer. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/>>. Acesso em: 30 mai. 2023.

WHO, W. H. O. Cancer in World. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_2>. Acesso em: 30 mai. 2023.

ZELLA, D.; GALLO, R. C. Viruses and Bacteria Associated with Cancer: An Overview. *Viruses*, v. 13, n. 6, p. 1039, 2021.

ZHANG, G. et al. Geraniol and geranyl acetate induce potent anticancer effects in colon cancer Colo-205 cells by inducing apoptosis, DNA damage and cell cycle arrest. *JBUON*, v. 23, n. 2, p. 346–352, 2018.

8. ANEXOS