ONCOCLIL
II Congresso Brasileiro On-line de Oncologia Clínico-Laboratorial

OS BENEFÍCIOS DO USO DO RESVERATROL NA SUPRESSÃO ONCOGÊNICA ASSOCIADOS AO GENE TP53

RESUMO

Este estudo focou nos benefícios do resveratrol associado ao gene tp53, na atuação contra o câncer. A alta incidência de câncer motiva a procura por alternativas de tratamento e prevenção. Esta revisão integrativa da literatura buscou artigos nos bancos de dados do PUBMED e da BVS durante outubro e novembro de 2023. Foi utilizado os seguintes descritores: Resveratrol; Genes, p53 e Genes, tumor suppressors. Nessa busca foi encontrado ao todo 285 artigos, sendo que 144 estavam duplicados. A seleção foi feita primeiro pela análise de títulos, posteriormente selecionados por resumos e finalmente incluídos de acordo com a leitura criteriosa do texto na íntegra, resultando em 10 artigos relevantes para a discussão, de acordo com os objetivos desta revisão. Os resultados evidenciaram que os efeitos antitumorais do resveratrol são atribuídos à indução de parada do ciclo celular e apoptose via p53. O resveratrol é considerado um agente quimiopreventivo promissor, possivelmente mais seguro em comparação com drogas quimioterápicas. Sua natureza atóxica, econômica e disponibilidade fácil o tornam um candidato viável para consumo a longo prazo. Ao manter a estabilidade do genoma e suprimir mutações, o resveratrol complementa a ação do gene tp53 na proteção do genoma. A ativação dos mecanismos de sinalização da p53 pelo resveratrol resulta na transcrição de genes associados à apoptose, mostrando diversos caminhos pró-apoptóticos nas células tumorais. Entretanto, a limitada absorção do resveratrol pelo corpo humano dificulta a determinação de concentrações eficazes para quimioterapia, requerendo doses alcançáveis apenas por meio da alimentação ou suplementos. Esta revisão destaca o potencial do resveratrol como um agente promissor na prevenção e no tratamento do câncer, em sinergia com o gene tp53, enfatizando a necessidade de estudos futuros para determinar a dosagem eficaz e os métodos de entrega que maximizem seus benefícios terapêuticos.

Palavras-chave: Apoptose; câncer; polifenólico; guardião do genoma; quimiopreventivo.

1 INTRODUÇÃO

Nutracêuticos de origem vegetal, como o resveratrol (RSV), despertam interesse na pesquisa devido aos benefícios potenciais para a saúde. O RSV, um estilbenóide polifenólico, demonstrou propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e reguladoras da proliferação celular. Originalmente encontrado em raízes de Veratrum grandiflorum e Polygonum cuspidatum, agora é amplamente extraído da última. O RSV está presente em uvas, mirtilos, ameixas, maçãs, amendoins e é altamente concentrado em vinho tinto. (SAVOURET, QUESNE, 2002)

Uma das notáveis ações do RVS é sua capacidade de atuar como supressor de genes oncogênicos, e esse efeito se torna mais eficaz quando combinado com a presença do gene tp53. De acordo com Levine (2020), a proteína p53, cuja codificação ocorre no gene correspondente, desempenha um papel fundamental como supressor de tumores de alta eficácia. A perda de sua

DOI: 10.51161/oncoclil2023/27408

funcionalidade está intrinsecamente relacionada ao processo de formação e progressão do câncer. (WANG et al., 2023)

A proteína p53 é amplamente reconhecida como o "guardião do genoma", exercendo uma função vital na manutenção da estabilidade genômica. Quando o DNA sofre danos, o gene tp53 assume a responsabilidade de preservar a integridade do genoma coordenando diversos mecanismos de resposta aos danos no DNA. No decorrer dos anos, diversos estudos têm sugerido que o RSV pode induzir a morte celular quando combinado com a p53 em várias linhas celulares de câncer. (SIGAL; ROTTER, 2000; WANG et al., 2023)

Indubitavelmente, o câncer é uma preocupante e crescente causa de mortalidade em âmbito mundial, com projeções alarmantes que apontam para um aumento significativo, estimando-se 19,3 milhões de novos casos anuais até o ano de 2025. (FERLAY, J. et al, 2015) Esta tendência é motivo de grande apreensão. Nesse contexto, o propósito desta análise bibliográfica é salientar as pesquisas mais atuais e relevantes sobre o resveratrol e seu potencial supressor de genes relacionados ao câncer, com foco especial no papel desempenhado pela proteína p53.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para construção desta revisão bibliográfica integrativa foi realizada uma busca em duas bases de dados, o PUBMED e a BVS. A coleta de dados ocorreu nos meses de outubro e novembro de 2023, partindo do questionamento: quais os benefícios do resveratrol para supressão oncogênica associados ao gene tp53? No formulário de busca avançada, a estratégia surgiu da associação dos seguintes descritores e operador booleano: (Resveratrol) AND (Genes, p53) e (Resveratrol AND (Genes, tumor suppressors), realizada em ambas bases.

No processo da pesquisa foram encontrados ao todo 285 artigos, sendo que 144 estavam duplicados, resultando em 141, 104 foram excluídos pelo título e 21 pelo resumo. Dessa forma, foram selecionados 16 artigos para leitura na íntegra, destes 6 foram excluídos por não responderem à pergunta da pesquisa. Sendo assim, 10 artigos foram integrados e submetidos a uma análise mais profunda, com foco na resposta da pergunta central e nos objetivos dessa revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A alta prevalência de câncer em todo o mundo exige a busca por alternativas no tratamento e na prevenção da doença. Vários estudos destacam o potencial do resveratrol como um agente quimiopreventivo, o que pode representar uma alternativa mais segura em comparação com a toxicidade das drogas quimioterápicas. O ideal seria um composto quimiopreventivo que seja atóxico, econômico e facilmente disponível, como é o caso do resveratrol (RSV). Nesse contexto, em contraposição aos compostos sintéticos, os compostos naturais podem ser consumidos a longo prazo como parte da dieta, o que pode ser uma estratégia eficaz para a população com alto risco de desenvolver câncer. (AMIN et al., 2015)

O RSV exerce seus efeitos antitumorais e quimiopreventivos por meio da indução de parada do ciclo celular ou apoptose da via p53. As células com neoplasias malignas adquirem capacidade replicativa descontrolada, entretanto, o gene supressor de tumor tp53 atua no controle celular impedindo que as células normais se tornem cancerígenas. Conforme Lin et al. (2011), o RSV induz apoptose dependente do gene tp53 em células que estão sobre estresses, como danos ao DNA. Sendo assim, através de um receptor de membrana plasmática identificado na integrina αvβ3, o RSV induz apoptose dependente de ERK1/2- e p53 em uma ampla variedade de células cancerosas.

DOI: 10.51161/oncoclil2023/27408

Nesse sentido, ao suprimir a indução de mutações em genes cancerígenos através da manutenção da estabilidade do genoma, o RSV pode atuar conjunto ao gene tp53 e possibilitar uma maior efetividade na proteção do genoma. Assim, o resveratrol induz a apoptose ativando os mecanismos de sinalização da proteína tp53 e causando a transcrição de vários genes ligados à apoptose. Certamente, mais de um mecanismo pró-apoptótico está envolvido nas ações do resveratrol nas células tumorais. (CHIN et al., 2014)

Portanto, as literaturas evidenciam os benefícios do RSV na supressão oncogênica, junto ao gene tp53 que é o mais evidenciado no quesito de resguardar o DNA e controlar a multiplicação celular. Contudo, a quantidade de RSV que o corpo humano absorve é limitada, o que torna difícil determinar as concentrações possíveis para atuação na quimioterapia, pois a quantidade adequada só é alcançada através da alimentação ou suplementos. (WANG et al., 2023) O quadro seguinte demonstra os tipos de câncer e como cada autor correlacionou o RSV e a p53.

Tabela 1- Análise dos estudos selecionados de acordo com o objetivo do estudo

AUTOR	**TIPO DE CÂNCER**	**ATUAÇÃO DO RSV JUNTO A P53**
(AMIN et al., 2015)	Não estudou um tipo específico	Controle da instabilidade genômica, da resistência à apoptose.
(CHEN et al., 2019)	Leucemia	Diminuiu a ação das células l562 e k562/RA (cancerígenas).
(LIN et al., 2011)	Não estudou um tipo específico	Induziu o acúmulo nuclear de COX-2 que pode possuir poder deletério em alguns tumores.
(LIU et al., 2019)	Câncer colorretal	Regula positivamente a indução da expressão SET7/9 em células cancerígenas colorretais
(MATSUNO et al., 2020)	Não estudou um tipo específico	Manutenção da estabilidade do genoma
(SUN et al., 2021)	Câncer cervical	Diminuiu os níveis das proteínas HPV E6, E7 e inibiu fosforilação da proteína Rb1
(CHEN et al., 2019)	Câncer bucal	Induziu acúmulo nuclear de COX-2 e induziu a antiproliferação tumoral.
(CHIN et al., 2014)	Câncer de mama	Transcrição de genes pró-apoptóticos
(CHIN et al., 2015)	Câncer de mama	Induz a antiproliferação tumoral do DHT. Bloqueio da ativação PI3K, induzida por DHT.
(HU et al., 2007)	Câncer de pulmão	Transcrição de genes pró-apoptóticos.

4 CONCLUSÃO

DOI: 10.51161/oncoclil2023/27408

Observa-se a relevância desse polifenólico estudado, que além de possuir propriedades antioxidantes pode auxiliar no combate e prevenção da oncogênese. O resveratrol é facilmente encontrado e pode ser utilizado a longo prazo e em comparação aos quimioterápicos não traz malefícios à saúde. Sua capacidade de induzir a apoptose em células cancerosas, principalmente por meio da ativação do gene supressor de tumor tp53, revela sua eficácia na interrupção do ciclo celular descontrolado e na prevenção de mutações genéticas que podem levar ao desenvolvimento do câncer.

A literatura menciona os efeitos benéficos do RSV, que parecem influenciar a estabilidade genômica e a expressão da proteína p53. No entanto, a dificuldade de absorção pelo corpo humano pode representar um obstáculo para determinar as quantidades necessárias visando a eficácia na quimioterapia. Isso requer mais investigação e talvez a utilização de suplementos. Dessa forma, as estratégias importantes apresentadas nesse cenário ressaltam a relevância dos elementos naturais, desde a prevenção até o auxílio no tratamento do câncer. Assim, é necessário haver ações que estimulem mais pesquisas futuras e possíveis aplicações na terapia complementar.

REFERÊNCIAS

AMIN, A. R. M. R. et al. Evasion of anti-growth signaling: A key step in tumorigenesis and potential target for treatment and prophylaxis by natural compounds. **Seminars in cancer biology**, v. 35 Suppl, p. S55–S77, dez. 2015.

CHEN, J. et al. A Novel Resveratrol-Arsenic Trioxide Combination Treatment Synergistically Induces Apoptosis of Adriamycin-Selected Drug-Resistant Leukemia K562 Cells. **Journal of Cancer**, v. 10, n. 22, p. 5483–5493, 2019a.

CHEN, Y.-R. et al. Thyroid hormone-induced expression of inflammatory cytokines interfere with resveratrol-induced anti-proliferation of oral cancer cells. **Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association**, v. 132, p. 110693, out. 2019b.

CHIN, Y.-T. et al. Anti-proliferative and gene expression actions of resveratrol in breast cancer cells in vitro. **Oncotarget**, v. 5, n. 24, p. 12891–12907, 30 dez. 2014.

CHIN, Y.-T. et al. Mechanisms of dihydrotestosterone action on resveratrol-induced anti-proliferation in breast cancer cells with different ERα status. **Oncotarget**, v. 6, n. 34, p. 35866–35879, 3 nov. 2015.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, mar. 2015.

HU, Y. et al. Resveratrol modulates mRNA transcripts of genes related to redox metabolism and cell proliferation in non-small-cell lung carcinoma cells. **Biological chemistry**, v. 388, n. 2, p. 207–219, fev. 2007.

LEVINE, A. J. p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery. **Nature Reviews Cancer**, v. 20, n. 8, p. 471–480, ago. 2020.

DOI: 10.51161/oncoclil2023/27408

LIN, H.-Y. et al. Resveratrol and apoptosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1215, p. 79–88, jan. 2011.

LIU, Z. et al. Resveratrol induces p53 in colorectal cancer through SET7/9. **Oncology letters**, v. 17, n. 4, p. 3783–3789, abr. 2019.

MATSUNO, Y. et al. Resveratrol and its Related Polyphenols Contribute to the Maintenance of Genome Stability. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 5388, 25 mar. 2020.

SAVOURET, J. F.; QUESNE, M. Resveratrol and cancer: a review. Biomedicine and Pharmacotherapy, v.56, p.84-7, 2002

SIGAL, A.; ROTTER, V. Oncogenic mutations of the p53 tumor suppressor: the demons of the guardian of the genome. **Cancer Research**, v. 60, n. 24, p. 6788–6793, 15 dez. 2000.

SUN, X. et al. Resveratrol inhibits the progression of cervical cancer by suppressing the transcription and expression of HPV E6 and E7 genes. **International journal of molecular medicine**, v. 47, n. 1, p. 335–345, jan. 2021.

WANG, H. et al. Targeting p53 pathways: mechanisms, structures, and advances in therapy. **Signal Transduction and Targeted Therapy**. v. 8, n. 1, p. 92, 1 mar. 2023.