

POTENCIAL ANTITUMORAL DE ÓLEOS ESSENCIAIS DE *Varronia curassavica* JACQ.

Daniel Pitanga de Sousa Nogueira¹ (PIBIC/CNPq); Carlisson Ramos Melo²; Bruna Maria Santos Oliveira³; Arie Fitzgerald Blank⁴; Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Junior⁵; Juliana Cordeiro Cardoso²
daniel.pitanga@souunit.com.br

¹Universidade Tiradentes/Odontologia/Aracaju/SE.

²Instituto de Tecnologia e Pesquisa/Aracaju/SE.

³ Universidade Federal do Oeste da Bahia/Barra/BA

⁴ Universidade Federal de Sergipe/Aracaju/SE

⁵ Universidade Federal de Santa Catarina/Florianopolis/SC

2.00.00.00-6 - Ciências Biológicas; 2.10.00.00-0 Farmacologia

RESUMO

Introdução: O câncer é uma doença que acomete grande parcela da população mundial e representa um problema de saúde pública. No Brasil, essa doença é a segunda maior causadora de mortalidade. Apesar disso, a maioria dos quimioterápicos disponíveis podem obter resultados pouco satisfatórios para o tratamento de carcinomas e apresenta elevada toxicidade sistêmica. Tendo em vista a necessidade de novas moléculas com atividade antitumoral inúmeras pesquisas vêm sendo realizadas. A planta *Varronia curassavica* Jacq. é uma planta medicinal e aromática brasileira que tem sido utilizada tanto na medicina popular quanto na indústria farmacêutica pela sua ação anti-inflamatória. Estudos recentes mostraram que o extrato desta planta apresenta potencial antitumoral, todavia nenhum relato foi encontrado para seu óleo essencial. Os óleos essenciais são misturas complexas de compostos voláteis, sendo sua bioatividade normalmente atribuída ao seu composto majoritário. **Objetivo:** o objetivo do presente trabalho é avaliar o potencial antitumoral de óleos essenciais de *V. curassavica* proveniente de 6 grupos químicos. **Metodologia:** uma planta de cada grupo químico foi selecionada e delas extraído seu óleo essencial por hidrodestilação. Os óleos extraídos foram analisados quimicamente por cromatografia gasosa com espectrometria de massa e ionização em chama. A citotoxicidade *in vitro* dos óleos essenciais foram testadas sobre células tumorais de carcinoma hepatocelular humano, carcinoma de cólon humano e fibroblastos humanos da ATCC utilizando o método com alamar blue. **Resultados:** Na análise química dos seis óleos selecionados foram identificados como compostos majoritários o α -pineno, sabineno, E-cariofileno, biciclogermacreno, shyobunona IV, germacreno D-4-ol, 5-methyl-9-methylene-2-isopropylcyclodec-4-en-1-one, α -turmerona e shyobunol. Alguns desses compostos ainda não tem atividade antitumoral relatada na literatura. Todas as amostras foram testadas na concentração de 50 μ g/mL e nessa concentração apresentaram inibição acima de 80% das células tumorais, demonstrando eficiência semelhante ao controle positivo. Quando estimada a IC₅₀ para células tumorais e fibroblastos humanos o óleo do grupo químico 3 foi o que apresentou a menor IC₅₀ (6,86 μ g/mL) para o carcinoma de cólon humano, seus compostos majoritários são respectivamente 5-methyl-9-methylene-2-isopropylcyclodec-4-en-1-one, α -turmerona e E-cariofileno. Porém, o grupo químico 4 foi o óleo essencial que demonstrou consistente atividade antitumoral a ambos os tipos de carcinoma testados, carcinoma de cólon humano (11,87 μ g/mL) e para carcinoma hepatocelular humano (10,43 μ g/mL), entretanto esse óleo não se mostrou seletivo por também apresentar IC₅₀ (12,42 μ g/mL) para fibroblastos. Este óleo tem como composto majoritário o germacreno D-4-ol e shyobunol respectivamente. O óleo essencial do grupo 1 foi o mais

seletivo para células tumorais uma vez que apresentou a IC₅₀ mais elevada para fibroblastos humanos (27,63 µg/mL). **Conclusão:** o presente estudo demonstrou que os óleos essenciais de *Varronia curassavica* Jacq. apresentaram citotoxicidade para células tumorais. A maioria dos compostos majoritários encontrados nos óleos estudados não tem atividade antitumoral relatada na literatura, o que sugere novas moléculas naturais com potencial antitumoral, como germacrene D-4-ol e shyobunol, a fim de servir como base para o desenvolvimento de futuros quimioterápicos.

PALAVRAS-CHAVE: Anticâncer, derivados de plantas, sinergismo.

ABSTRACT

Introduction: Cancer is a disease that affects a large portion of the world's population and represents a public health problem. In Brazil, this disease is the second biggest cause of mortality. Despite this, most available chemotherapy drugs can achieve unsatisfactory results for the treatment of carcinomas and present high systemic toxicity. Given the need for new molecules with antitumor activity, numerous studies have been carried out. The plant *Varronia curassavica* Jacq. is a Brazilian medicinal and aromatic plant that has been used both in popular medicine and in the pharmaceutical industry for its anti-inflammatory action. Recent studies have shown that the extract of this plant has antitumor potential, however no reports were found for its essential oil. Essential oils are complex mixtures of volatile compounds, with their bioactivity normally attributed to their majority compound. **Objective:** the objective of the present work is to evaluate the antitumor potential of *V. curassavica* essential oils from 6 chemical groups. **Methodology:** one plant from each chemical group was selected and its essential oil was extracted by hydrodistillation. The extracted oils were chemically analyzed by gas chromatography with mass spectrometry and flame ionization. The in vitro cytotoxicity of essential oils was tested on tumor cells of ATCC human hepatocellular carcinoma, human colon carcinoma and human fibroblasts using the alamar blue method. Results: In the chemical analysis of the six selected oils, the main compounds were identified as α -pinene, sabinene, E-caryophyllene, bicyclogermacrene, shyobunone IV, germacrene D-4-ol, 5-methyl-9-methylene-2-isopropylcyclodec-4-en-1-one, α -turmerone and shyobunol. Some of these compounds do not yet have antitumor activity reported in the literature. All samples were tested at a concentration of 50µg/mL and at this concentration they showed inhibition of over 80% of tumor cells, demonstrating efficiency similar to the positive control. When estimating the IC₅₀ for human tumor cells and fibroblasts, the oil from chemical group 3 was the one that presented the lowest IC₅₀ (6.86 µg/mL) for human colon carcinoma, its major compounds are respectively 5-methyl-9-methylene -2-isopropylcyclodec-4-en-1-one, α -turmerone and E-caryophyllene. However, chemical group 4 was the essential oil that demonstrated consistent antitumor activity against both types of carcinoma tested, human colon carcinoma (11.87 µg/mL) and human hepatocellular carcinoma (10.43 µg/mL), however this oil was not selective as it also presented IC₅₀ (12.42 µg/mL) for fibroblasts. This oil's main compounds are germacrene D-4-ol and shyobunol respectively. The essential oil from group 1 was the most selective for tumor cells as it presented the highest IC₅₀ for human fibroblasts (27.63 µg/mL). Conclusion: the present study demonstrated that the essential oils of *Varronia curassavica* Jacq. showed cytotoxicity to tumor cells. Most of the major compounds found in the oils studied do not have antitumor activity reported in the literature, which suggests new natural molecules with antitumor potential, such as germacrene D-4-ol and shyobunol, in order to serve as a basis for the development of future chemotherapy drugs.

KEYWORDS: Anticancer, plant derivatives, synergism.