



Melanoma: uma abordagem sobre o uso de produtos naturais como potenciais agentes quimioterapêuticos¹

Elenn Suzany Pereira Aranha², Marne Carvalho de Vasconcellos³

Resumo

Apesar das baixas taxas de incidência do melanoma no mundo, existe elevada letalidade entre os pacientes com esse tipo de câncer de pele. Por esse motivo, a procura por novas opções terapêuticas de combate ao câncer melanoma continua sendo um dos focos de investigações científicas em torno desse tipo de câncer, incluindo fontes oriundas de produtos naturais. Compostos de origem natural tem sido amplamente estudado por seus efeitos anti-melanoma, com ação inibitória relevante no crescimento tumoral, indução de apoptose, supressão de angiogênese e metástase. Essa revisão aborda características relacionadas a progressão do melanoma, o desenvolvimento de metástases, o que leva a malignidade da doença, o uso produtos naturais como recurso pra identificação de novas opções terapêuticas, com destaque para o uso de triterpenos quinonametídeos, como uma classe química promissora por sua ação anticâncer, incluindo efeito contra o melanoma.

Palavras-chave: Câncer de pele, Invasão, Triterpeno quinonametídeo, Produto natural.

Melanoma: an approach to the use of natural products as potential chemotherapeutic agents. Despite the low incidence rates of melanoma in the world, there is high lethality among patients with this type of skin cancer. Thus, the search for new therapeutic options to combat melanoma cancer remains one of the focus of scientific investigations around this type of cancer, including sources derived from natural products. Compounds of natural origin have been extensively studied for their anti-melanoma effects, including tumor growth inhibition, apoptosis induction, angiogenesis and metastasis suppression. This review addresses some characteristics related to melanoma progression, development of metastases, which leads to disease malignancy, the use of natural products as a resource to identify new therapeutic options, with focus on the use of quinonemethide triterpene, as a promising chemical class for its anticancer action and potential action in melanoma.

Keywords: Skin cancer, Invasion, Quinonemethide triterpene, Natural product.

¹ Revisão referente a parte da tese de doutorado do primeiro autor

² Discente Pós Graduação em Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia (Rede BIONORTE), FCF/, Manaus, Amazonas, Brasil. elenn_suzany@yahoo.com.br

³ ProfA FCF/UFAM Manaus/AM, 69080-900. Correspondente: marnevasconcellos@yahoo.com.br



1. Introdução

Podemos considerar um composto biologicamente ativo eficaz se tudo o que ele faz é diminuir o tamanho do tumor? As respostas preliminares de estudos com produtos naturais podem realmente ser consideradas sucessos ou estamos atrasando o inevitável? Essas perguntas foram levantadas por Khoogar e colaboradores (2016) em uma revisão que aborda o uso de produtos naturais como agentes promissores para o controle da progressão tumoral. Esses questionamentos acabam instigando pesquisadores que investigam o uso de produtos naturais para o controle da progressão tumoral e seu possível uso na terapia anticâncer, incluindo a busca por novas intervenções que sejam eficazes para um tipo de tumor altamente invasivo e por muitas vezes letal para pacientes em estágios avançados, como o melanoma (Swetter et al. 2019).

Dependendo do estágio da progressão tumoral, as abordagens terapêuticas para o melanoma são ressecção cirúrgica, quimioterapia, terapia alvo direcionada e imunoterapia. Entretanto, essas estratégias de tratamento são associadas ao elevado desenvolvimento de resistência e efeitos colaterais graves (X. Yang et al. 2019). Dessa forma, paralelo a necessidade de melhorar o conhecimento sobre a biologia tumoral do melanoma, a investigação e identificação de novos compostos que sejam capazes de inibir as etapas de progressão desse tipo de câncer de pele continua sendo extremamente relevante (Li et al. 2019).

Compostos naturais têm sido amplamente estudados devido os efeitos antimelanoma demonstrados, os quais incluem a inibição do crescimento tumoral, indução de morte celular por apoptose, redução da angiogênese e supressão de metástases (Fontana et al.

2019). Esses efeitos revelam que o uso de agentes sintéticos ou naturais pode inibir, retardar ou reverter o processo carcinogênico, sendo uma abordagem relevante na busca para o tratamento dos diferentes tipos de tumor (Cragg and Pezzuto 2016). Sendo assim, é inegável a importância das pesquisas que levaram a descoberta de fármacos oriundos de produtos naturais ou sintéticos baseados em uma fonte natural que são potencialmente terapêuticos contra o câncer, e, por esse motivo, a contínua investigação por novos agentes eficazes continua sendo necessária, pois deixar de buscar novos compostos com ação terapêutica para o câncer é no mínimo insensato (Cragg and Pezzuto 2016).

Essa breve revisão contempla aspectos biológicos do melanoma e traz também a expectativa da descoberta e do uso de produtos naturais, ressaltando seus efeitos benéficos na regressão de eventos celulares que levam à progressão do câncer do tipo melanoma.

2. Metodologia

A pesquisa bibliográfica que subsidiou a presente revisão foi baseada na consulta de trabalhos publicados antes de janeiro de 2021. As palavras-chave utilizadas nas buscas e o número de trabalhos encontrados, de acordo com a base de dados consultada, estão descritas abaixo (Tabela 1).

Foram utilizados artigos originais, em inglês, publicados em revistas que seguem o processo de revisão por pares. Também foram considerados livros para obtenção de informações sobre dados botânicos de espécies brasileiras. Foram excluídos artigos não originais, oriundos de monografias, dissertações ou teses. Foram excluídos também artigos que não abordavam a contextualização do tema da revisão da tese, como produtos naturais não oriundos de plantas, fora da



abordagem da via de sinalização intracelular estudada e que não envolviam os mecanismos de progressão celular investigados. Para os dados

epidemiológicos foram consultados os sites da Organização Mundial De Saúde e Instituto Nacional Do Câncer.

Tabela 1- Palavras-chave e número de trabalhos encontrados nas respectivas bases de dados.

Palavras-chave	Google Acadêmico	Periódicos Capes	Pubmed
<i>melanoma AND natural product</i>	17,500	24,126	958
<i>quinonemethide triterpenes AND cancer</i>	1,900	29	16
<i>melanoma AND invasion AND skin cancer</i>	94,500	19,658	1,620

3. Revisão bibliográfica

3.1. Câncer de pele e melanoma

O câncer de pele pode apresentar tumores de diferentes linhagens, nomeados de acordo com a célula de origem e seu comportamento. Os três tipos mais comuns são os carcinomas basocelulares, os carcinomas espinocelulares – tipos não melanoma - e os melanomas cutâneos, os quais são também referidos como melanoma maligno da pele ou apenas melanoma (INCA, 2017; NAVES et al., 2017). Os carcinomas basocelulares possuem crescimento lento, com capacidade de invasão mínima, ao contrário dos carcinomas espinocelulares, com crescimento rápido, podendo evoluir e formar tumores com capacidade de invasão, o que geralmente leva às metástases (Gloster and Neal 2006). O melanoma é considerado a forma mais invasiva dos tipos de câncer de pele, com elevado potencial metastático (Tuong, Cheng, and Armstrong 2012; Rizzi et al. 2017), e por esse motivo existe alta letalidade entre os pacientes, principalmente entre aqueles com a pele branca, onde nessa população 80% das mortes por câncer de pele são relacionadas ao melanoma (Paluncic et al. 2016).

O câncer de pele é o tipo de câncer mais comum no mundo (Skin Cancer Foundation, 2020). Dados disponibilizados pela Organização Mundial de Saúde mostram o aumento

global na incidência do câncer de pele, com a expectativa de aproximadamente 2 milhões de novos casos de câncer de pele do tipo não-melanoma e 500 mil para o melanoma até o ano de 2035 (WHO, 2021). Em 2021, as estimativas são de aproximadamente 106 mil novos casos de melanoma invasivo nos Estados Unidos e 7,180 mortes pela doença (American Cancer Society, 2021). No Brasil, Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou para o biênio 2020-2022 a ocorrência de aproximadamente 625 mil novos casos de câncer, e assim como no mundo todo o câncer de pele continua entre os mais incidentes, com a estimativa de aproximadamente 177 mil novos casos do tipo não melanoma e 8.450 para o melanoma nesse mesmo período, o que no total corresponde a quase 30% de todos os tumores registrados no país (INCA, 2020).

Os dados epidemiológicos mostram que a incidência do melanoma continua a aumentar de forma global (K. Yang, Fung, and Nan 2018), e um dos principais fatores de risco associado ao desenvolvimento da doença é o excesso de exposição à radiação ultravioleta (UV), principalmente devido ao seu efeito genotóxico, provocando danos ao DNA. Ao longo do tempo, o acúmulo de mutações no DNA pode ocasionar a transformação dos melanócitos- células da pele, especializadas na produção de melanina- em células tumorais,



favorecendo o surgimento do melanoma (Rastrelli et al. 2014; R. S. Moreira et al. 2020).

Assim como nos diferentes tipos de tumor, a tumorigênese do melanoma é um processo complexo, o qual comumente ocorre na pele, mas pode acometer também a mucosa oral e nasal, intestinos, olhos e trato urogenital (H. Liu et al. 2017). A progressão do câncer de pele ocorre a partir da perda do controle da proliferação celular, levando a formação de uma lesão hiperplásica, na maioria dos casos essa lesão não progride devido a senescência celular. No entanto, algumas células podem se manter viáveis, ultrapassar essa barreira proliferativa e ao longo do tempo progredir para o melanoma (Miller and Mihm 2006).

De acordo com a localização e estágio de progressão, a formação do melanoma envolve etapas distintas: (1) nevos melanocíticos com hiperplasia melanocítica (sem alterações displásicas); (2) nevos melanocíticos com atipia nuclear melanocítica, displasia melanocítica; (3) fase de crescimento radial; (4) fase de crescimento vertical e (5) melanoma metastático, as quais podem ser distinguíveis devido a produção de melanina (R. S. Moreira et al. 2020). A compreensão de cada etapa desse complexo processo carcinogênico é fundamental para limitar e direcionar alvos terapêuticos (De Luca et al. 2017).

Na maioria dos casos, o processo de desenvolvimento do melanoma ocorre a partir do surgimento de lesões precursoras distintas (na forma de nevos melanocíticos benignos e/ou intermediárias, ou ainda nevos displásicos), as quais podem sofrer uma série de lesões cada vez mais malignas e evoluir para um espalhamento superficial, caracterizando a fase de crescimento radial, ainda restrita a

epiderme e com baixo potencial invasivo (melanoma *in situ*). Com o passar do tempo e continuação do estímulo carcinogênico, as células podem adquirir a capacidade de invadir a derme, o que caracteriza a fase de crescimento vertical (também denominado melanoma invasivo), e, por fim, chegar ao melanoma metastático, com diferentes graus de agressividade (Miller and Mihm 2006; R. S. Moreira et al. 2020; Savoia et al. 2019).

O melanoma é um tipo de câncer bastante associado a mutações genéticas, com ativação e desregulação de vias de sinalização celular (Leonardi et al. 2018). As alterações moleculares levam a transformação maligna do melanócito e são fortemente associadas ao elevado potencial metastático do melanoma (Chin 2003; Miller and Mihm 2006). Mutações BRAF- um importante iniciador da progressão da doença- ocorrem na maioria dos casos do melanoma e levam a ativação constitutiva da via das proteínas quinases ativadas por mitógenos (*Mitogen-activated protein kinases- MAPK*), também denominada RAS/RAF/MEK/ERK (Massaro et al. 2017). Essa via de sinalização celular representa uma das mais comuns no melanoma, com a ocorrência em cerca de 90% dos casos (Leonardi et al. 2018).

A via MAPK está envolvida na transdução de sinais extracelulares para o núcleo, regulando funções celulares importantes, como proliferação, sobrevivência, migração e invasão celular (Tran et al. 2016; Hong and Ahn 2017; Lim, Baek, and Jung 2019). É uma via bastante estudada no melanoma devido a mutação oncogênica em BRAF e NRAS (R. S. Moreira et al. 2020). Mutações do gene BRAF podem levar a ativação constitutiva da via MAPK, sendo a mutação BRAF V600E detectada na maioria dos pacientes com melanoma avançado, o que



provoca a hiperativação das quinases MEK e ERK, levando ao rápido crescimento tumoral, capacidade metastática aumentada, inibição da apoptose e resistência terapêutica significativa, etapas envolvidas no desenvolvimento do melanoma (Szabo et al. 2016; Strickland et al. 2015). A busca por novas opções terapêuticas geralmente visam evitar ou controlar algumas dessas propriedades do processo carcinogênico, que permitam a ativação de morte celular e controle da progressão tumoral (Lim, Baek, and Jung 2019).

Apesar dos consideráveis avanços na terapêutica do câncer, a partir da compreensão dos fundamentos genéticos do melanoma e dos progressos obtidos em relação ao tratamento da doença, a heterogeneidade das células presentes no microambiente tumoral acaba levando desenvolvimento de resistência, e no caso da imunoterapia são relatados problemas como superativação do sistema imunológico. Por esse motivo, ainda torna-se necessário a busca por intervenções eficientes e que melhorem a qualidade de vida dos pacientes, principalmente evitando a progressão para o fenótipo metastático (Schadendorf et al. 2018).

3.2. Invasão e metástase

O desenvolvimento de metástases é uma característica preocupante nos diferentes tipos de câncer. Esse processo inclui uma série de etapas inter-relacionadas, nas quais as células de um tumor primário chegam ao sistema circulatório e alcançam novos sítios em lugares distintos (WANG, et al., 2014). O sucesso da formação de tumores secundários, a partir da disseminação celular, depende da capacidade de adesão, degradação dos componentes da matriz extracelular, bem como da membrana basal, e a partir disso a

invasão de outros tecidos próximos, o que pode levar a formação de metástases (De Luca et al. 2017).

Pacientes com melanoma em estágios avançados possuem sobrevida reduzida, o que pode depender de variáveis como, por exemplo, local de metástases, sexo e idade (Korn et al. 2008). Quando em fase inicial, pode ocorrer a remoção cirúrgica da lesão do melanoma, o que pode resultar em até 90% de chance de cura. No entanto, após a excisão, mesmo com margens de segurança suficientes, ainda pode haver recorrência da doença, o que pode ocorrer através do crescimento de um novo tumor primário ou o surgimento de metástase, cada um com um prognóstico distinto (Posch et al. 2016).

Durante o processo metastático, o controle da integridade da matriz extracelular é fundamental para a manutenção da estrutura do tecido, no entanto, em um ambiente tumoral a desregulação da atividade proteolítica de metaloproteinases (MMPs) pode favorecer a metástases de células do tumor (Ghosh et al. 2014). O desenvolvimento de metástases ocorre através de diferentes processos, que juntos alteram mecanismos celulares e moleculares. Nesse contexto, as MMPs são consideradas umas das principais enzimas envolvidas no desenvolvimento de metástases de células tumorais, pois acabam comprometendo a organização do tecido, com a degradação de componentes da matriz extracelular, o que pode interferir na capacidade adesiva entre as células e favorecer a migração e invasão celular (Zhenhua Wang et al. 2014; Chang et al. 2014).

Entre as MMPs, diferentes estudos correlacionam o aumento da expressão de MMP-2 e MMP-9 ao favorecimento da invasão e metástases de células tumorais (Chang et al. 2014; Velinov et al. 2010; Y. Liu et al. 2016; Kumar et al. 2010). Durante



o processo de invasão de células tumorais, a enzima MMP-2 participa da degradação de colágeno tipo IV, encontrado na membrana basal dos tecidos, além de potencializar a invasão, angiogênese e metástase. A enzima MMP-9, além de degradar colágeno IV, também participa na clivagem dos componentes da matriz extracelular, estimula a angiogênese tumoral através da manutenção de fatores de crescimento endotelial (VEGF) (Yelken et al. 2017; Lee et al. 2007).

A alta expressão de MMPs é encontrada durante a progressão do câncer devido a mudanças moleculares na transcrição gênica, o que pode ser encontrado em pacientes com diferentes tipos de câncer, levando a um prognóstico ruim. Alguns autores sugerem que o aumento na expressão de MMPs pode ser utilizado como um marcador para o diagnóstico de alterações tumorais malignas (Yelken et al. 2017). Assim, a expressão e ativação de MMPs pode ser um alvo importante para estudos que buscam inibir a expressão e ativação dessas enzimas, e consequentemente evitar as metástases (Gong, Chippada-Venkata, and Oh 2014).

Em melanomas, o aumento da expressão de diferentes MMPs é associado a progressão da doença, sendo as MMP-2 e MMP-9 identificadas como as principais MMPs envolvidas em diferentes estágios do processo invasivo (Hofmann et al. 2000; Belter, Haase-Kohn, and Pietzsch 2017) e associadas à degradação de diferentes tipos de colágeno e fibronectina. No melanoma, o aumento da atividade de MMP2 é considerado como um fator prognóstico da forma invasiva (Candrea et al. 2014).

O melanoma reflete uma natureza altamente agressiva, e os mecanismos celulares e moleculares responsáveis por esse fenótipo ainda não são totalmente compreendidos (Hanniford et al. 2020).

Por esse motivo, é necessário continuar estudando a biologia tumoral do melanoma, o que poderá ajudar no desenvolvimento de melhores opções terapêuticas para os diferentes tipos de pacientes, principalmente para aqueles em estágios iniciais, evitando o risco de metástases, o que é considerada a principal causa da elevada mortalidade dos pacientes com câncer (Guo et al. 2015; Ji et al. 2015).

As propriedades metastáticas das células de melanoma são consideradas um grande desafio no que diz respeito a busca por opções eficazes para o tratamento da doença. A inibição de mecanismos moleculares e celulares, como, por exemplo, a migração e invasão de células malignas através do uso de fitoquímicos é considerada uma estratégia importante e que pode ser eficaz para a terapêutica do melanoma (AlQathama and Prieto 2015).

3.3. Produtos naturais e terapia anti-câncer

Ao longo de quase quatro décadas, de todos os agentes terapêuticos aprovados como drogas anticâncer aproximadamente 25% são oriundos de produtos naturais ou derivados desses. Substâncias sintéticas que imitam um produto natural representam aproximadamente 20%. Dessa forma, somando essas categorias, são quase 45% de drogas anticâncer obtidas de produtos naturais ou baseado em suas estruturas químicas que possuem ação comprovada e o uso clínico recomendado (Newman and Cragg 2020).

Com os avanços na compreensão da biologia do melanoma surgiram novas opções terapêuticas, como, por exemplo, o uso inibidores alvo específico vemurafenibe e dabrafenibe (inibidores da via de sinalização MAPK), os quais tem sido um recurso terapêutico importante para pacientes com a



mutação *BRAF*^{V600E} e seu uso permitiu avanços significativos como o aumento da sobrevivência dos pacientes em estágios avançados da doença (Han and Parker 2017; Jang and Atkins 2013). Além disso, o desenvolvimento da terapia de controle imunológico, a imunoterapia, com o uso de anticorpos monoclonais que melhoram a resposta do sistema imune antitumoral, tem sido um dos principais avanços na terapêutica do melanoma (Peterson et al. 2018).

No entanto, o uso da terapia alvo específica e imunoterapia, pode levar ao desenvolvimento de resistência tumoral em muitos pacientes ou ainda podem causar o estímulo excessivo do sistema imunológico (Spain, Julve, and Larkin 2016; Berning et al. 2019). Além disso, o tratamento existente com a terapia direcionada é apenas para pacientes com a mutação *BRAF*^{V600E}, não existindo ainda alternativas para os pacientes que possuem outros tipos de mutações (Hong and Ahn 2017). As questões levantadas servem para destacar a importância de continuar investigando novos compostos que possam ajudar no tratamento do melanoma.

É crescente a busca por agentes ativos anticâncer de fontes naturais, principalmente plantas (Q. Zhu et al. 2019). Metabólitos secundários isolados de espécies vegetais são identificados como citotóxicos em diversas pesquisas científicas, estimulando novos estudos que possam fundamentar o desenvolvimento de novos fármacos (Seca and Pinto 2018), uma vez que essas moléculas ativas podem afetar diferentes etapas do processo carcinogênico, como: o controle da proliferação e diferenciação celular, reverter disfunções epigenéticas relacionadas ao câncer, prevenir metástases, reduzir a tumorigênese e aumentar a eficácia do rádio e quimioterapia (Barroso et al. 2019).

Devido a vasta diversidade química e potencial ação anticâncer, muitos pesquisadores estão focando suas investigações sobre a atividade biológica de produtos naturais, os quais podem ser de interesse clínico e chamar a atenção da indústria farmacêutica (Seca and Pinto 2018). Mesmo que esses compostos não sirvam diretamente como novas drogas, baseado em suas estruturas químicas, podem fornecer informações para desenvolvimento de um importante agente contra o câncer (Khazir et al. 2014; Shah et al. 2013). Medicamentos antineoplásicos como paclitaxel, vimblastina ou vincristina, irinotecano, camptotecina, são exemplos importantes de medicamentos obtidos de produtos naturais derivados de plantas e que são utilizados clinicamente no tratamento de diferentes tipos de câncer (Newman and Cragg 2020).

Recentemente foi publicada uma revisão onde os autores fazem uma abordagem sobre os efeitos de vários produtos naturais na prevenção e tratamento do melanoma (Fontana et al. 2019). Os autores destacam o efeito antiproliferativo, antiangiogênico e antimetastático de vários produtos naturais e mencionam polifenóis (flavonoides, curcumina e resveratrol), saponinas (ginsenosídeos) e terpenóides (artemisinina, oridonina e ácido ursólico) como moléculas promissoras como agentes antimelanoma.

Existem evidências relevantes da atividade antimetastática no melanoma para agentes naturais, como: curcumina, resveratrol, berberina, ácido retinóico e quercetina (AlQathama and Prieto 2015). Segundo os autores, os alvos intracelulares mais importantes parecem ser a inativação de uma série de fatores nucleares, como fator nuclear kappa B (NF- κ B) e o fator induzido por hipóxia (HIF). Os efeitos também são mediados pela inibição de proteínas quinases,



incluindo PI3K, RAS e ERK, importante via de sinalização no melanoma. Também foram descritos efeitos sobre a função das moléculas de adesão celular-incluindo integrina e N-caderina. Portanto, o efeito de produtos naturais pode ser sobre múltiplos alvos, o que é considerado promissor para estudos clínicos futuros (AlQathama and Prieto 2015).

Estudos *in vitro* e pré-clínicos tem sido realizados por diferentes grupos de pesquisa buscando esclarecer os mecanismos moleculares e adjacentes que expliquem a interferência de produtos naturais na origem e progressão do melanoma (Fontana et al. 2019). As evidências existentes destacam que compostos naturais exercem um papel fundamental na descoberta e no desenvolvimento de novos agentes anticâncer e a contínua investigações sobre os efeitos desses compostos pode revelar informações que possam vir a contribuir com novas estratégias terapêuticas para o melanoma (de Sousa et al. 2019).

3.4. Triterpenos quinonametídeos

A engenharia metabólica de espécies vegetais serve como uma ferramenta biotecnológica através da qual são sintetizadas inúmeras moléculas, as quais, em parte, constituem o metabolismo secundário de plantas (Sivakumar 2006). Uma das vias que constituem essas rotas bioquímicas é a do mevalonato, através do qual são sintetizados triterpenos com esqueleto quinonametídeo (Corsino et al. 2000). Resumidamente, a biossíntese desses compostos pela via do mevalonato ocorre inicialmente a partir de blocos de construção de isoprenos. Esse arranjo forma um intermediário central para a biossíntese de quinonametídeos, o oxidoesqualeno, o qual sofre uma série de rearranjos até ser convertido em β -fridelanol e posteriormente em fridelina, esse último um precursor chave para

finalmente formar os triterpenos quinonametídeos (Corsino et al. 2000; Pina et al. 2016).

É conhecido na literatura que triterpenos quinonametídeos são produzidos e se acumulam nas raízes de várias espécies da família botânica Celastraceae (Corsino et al. 2000), sendo considerados marcadores químicos dessa família (Taddeo et al. 2019). Entre os grupos botânicos importantes para obtenção de quinonametídeos, pode-se citar as espécies do gênero *Maytenus* como uma fonte importante desses compostos (Taddeo et al. 2019), mas também ocorrem nos gêneros *Peritassa* (Rodrigues-Filho et al. 2002), *Cheiloclinium* (Haroldo Jeller et al. 2004), *Glyptopetalum* (Sotanaphun et al. 1998) e *Salacia* (Rodrigues et al. 2019).

O gênero *Salacia* possui importância química e biológica, pois é considerado uma fonte de compostos ativos com ação em diferentes processos patológicos humanos. Muitos dos efeitos biológicos já identificados para espécies de *Salacia* têm sido relacionados a presença de triterpenos quinonametídeo (Shanmugam et al. 2012; Coppede et al. 2014), dentre os quais se destacam a atividade antidiabética (Stohs and Ray 2015), antioxidante (Savariraj Sahayam, Brindha, and Logamanian 2014) e relacionadas a obesidade e distúrbios metabólicos (Shimada et al. 2014), mas também já foi identificada a atividade antiviral (Ferreira et al. 2018) e citotóxica contra células tumorais (Musini, Rao, and Giri 2015).

Espécies do gênero *Salacia* são uma fonte de compostos quinonametídeos, como, por exemplo, a identificação de 11 β -hidroxipristimerina obtido da *Salacia crassifolia* (Espindola et al. 2018). Um estudo realizado por da Silva et al. (2016) investigou os constituintes químicos presentes na espécie *Salacia impressifolia* (Miers) A. C. Sm. coletada na região Amazônica, onde é popularmente conhecida como



"miraruíra" ou "cipó-miraruíra" (Lorenzi e Matos, 2002). Os autores descreveram a presença de diferentes triterpenos, com destaque para triterpenos quinonametídeos, relacionando esse espécie como uma fonte promissora de compostos biologicamente ativos (da Silva et al. 2016). Em um recente estudo realizado por Rodrigues et al. (2019) foi demonstrado o efeito do extrato e frações obtidos da casca do caule de *S. impressifolia* contra células de leucemia in vivo. Nesse estudo, o potencial redutor da massa tumoral foi atribuído à presença de triterpenos quinonametídeos.

Triterpenóides com ação citotóxica e que se acumulam em raízes são de grande interesse científico, devido à sua extensa gama de atividade biológica, especialmente contra linhagens de células tumorais (Pina et al. 2016). Esses autores investigaram a biossíntese de triterpenos quinonametídeos em espécies de *Peritassa laevigata* (Celastraceae) e identificaram a presença desses compostos em diferentes regiões das raízes dessa planta, sugerindo a função de defesa contra a infecção por microrganismos. Alguns fármacos obtidos de produtos naturais, como Camptotecina e vimblastina, os quais são utilizados na clínica médica para o tratamento de pacientes com câncer, também são exemplos de metabólitos secundários importantes armazenados nas raízes (Sivakumar 2006).

Moléculas com estrutura química quinonametídeo apresentam efeitos biológicos bem estabelecidos, sendo a atividade antitumoral uma das principais atividades atribuídas a esses metabólitos, com supressão da iniciação, promoção e metástases em vários tipos de câncer (Kim et al. 2011; Zhongye Wang, Zhai, and Du 2017; Yadav et al. 2010). Pristimerina e celastrol são os principais representantes da classe quinonametídeo

(Hernandes et al. 2020), existindo diversos estudos demonstrando os seus efeitos biológicos in vitro e in vivo, com destaque para atividade contra o câncer (H. Moreira et al. 2019; Chen et al. 2020; B. Zhu and Wei 2020; Zhao et al. 2019). Esses triterpenos quinonametídeos têm se destacados em pesquisas contra o câncer, e pesquisadores mencionam o potencial clínico promissor de celastrol como agente terapêutico e quimiopreventivo contra tumores, o que tem atraído a atenção de oncologistas para a investigação de derivados do celastrol (Tang et al. 2014).

Informações relevantes vem sendo geradas para outros triterpenos quinonametídeos, como 22 β -hidroxitingenona, um composto ainda pouco estudado, mas com a ação contra diferentes células tumorais descrita por alguns autores (Cevatemre et al. 2016; Rodrigues et al. 2019). Recentemente, estudos demonstraram o potencial efeito de 22 β -hidroxitingenona contra a proliferação, invasão celular e indução de apoptose em células de melanoma humano (Aranha et al. 2020; 2021). Os autores identificaram redução da invasão celular usando técnicas de cultura celular em monocamada (2D) e em um modelo de pele artificial (3D), incluindo efeito inibitório da ação de MMPs. Essas descobertas geram expectativas positivas acerca do potencial anticâncer da substância 22 β -hidroxitingenona em modelos de melanoma, e encorajam novos estudos sobre os mecanismos moleculares que regulam o processo carcinogênico, evitando a progressão tumoral e os aspectos invasivos do melanoma.

4. Considerações finais

Os produtos naturais ainda são considerados como fonte de novos ativos químicos, os quais podem ser utilizados em investigações biológicas com potencial para a descoberta de agentes eficazes contra diversas



doenças humanas, incluindo câncer. Diante da diversidade ainda não explorada da natureza, é pertinente sugerir que novas estruturas químicas podem ser identificadas como potencialmente úteis para diferentes alvos terapêuticos. Apesar de saber que a relevância desses achados ainda necessite de confirmações através de estudos clínicos, a busca continuada por novas opções eficazes é necessária. Por esse motivo, apresentamos durante essa revisão a importância da ação de substâncias com estrutura quinonametídeo contra células tumorais, para as quais já foram encontrados relevantes efeitos em pesquisas científicas, incluindo contra o melanoma.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM- Edital 030/2013 Universal Amazonas) pelo financiamento para desenvolvimento da tese a à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

Divulgação

Este artigo de revisão é inédito. Os autores e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, a revista *Scientia Amazonia* detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação, desta revisão, por meio eletrônico.

Referências

AlQathama, A., and J. M. Prieto. 2015. "Natural Products with Therapeutic Potential in Melanoma Metastasis." *Natural Product Reports* 32 (8): 1170–82. <https://doi.org/10.1039/C4NP00130C>.

Almeida, Edvaldo Rodrigues. *Plantas Medicinais Brasileiras. Conhecimentos populares e científicos*. Hemus Editora Ltda. 1993. São Paulo – SP.

American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2021*. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2021/cancer-facts-and-figures-2021.pdf>. Acesso em 08 de fevereiro de 2021.

Aranha, Elenn Suzany Pereira, Adrhyann Jullyanne de Sousa Portilho, Leilane Bentes de Sousa, Emerson Lucena da Silva, Felipe Pantoja Mesquita, Waldireny C. Rocha, Felipe Moura Araújo da Silva, et al. 2021. "22 β -Hydroxytyingonone Induces Apoptosis and Suppresses Invasiveness of Melanoma Cells by Inhibiting MMP-9 Activity and MAPK Signaling." *Journal of Ethnopharmacology* 267 (November 2020): 113605. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113605>.

Aranha, Elenn Suzany Pereira, Emerson Lucena da Silva, Felipe Pantoja Mesquita, Leilane Bentes de Sousa, Felipe Moura Araújo da Silva, Waldireny C Rocha, Emerson Silva Lima, et al. 2020. "22 β -Hydroxytyingonone Reduces Proliferation and Invasion of Human Melanoma Cells." *Toxicology in Vitro* 66 (April): 104879. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.104879>.

Barroso, Wermerson Assunção, Iracelle Carvalho Abreu, Larissa Sousa Ribeiro, Cláudia Quintino da Rocha, Heraldo Possolo de Souza, and Thais Martins de Lima. 2019. "Chemical Composition and Cytotoxic Screening of Musa Cavendish Green Peels Extract: Antiproliferative Activity by Activation of Different Cellular Death Types." *Toxicology in Vitro* 59 (April): 179–86. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.04.020>.

Belter, Birgit, Cathleen Haase-Kohn, and Jens Pietzsch. 2017. "Biomarkers in Malignant Melanoma: Recent Trends and Critical Perspective." *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy*. <https://doi.org/10.15586/CODON.CUTANEOUSMELANOMA.2017.CH3>.

Berning, Lena, Lisa Scharf, Elif Aplak, David Stucki, Claudia von Montfort, Andreas S. Reichert, Wilhelm Stahl, and Peter Brenneisen. 2019. "In Vitro Selective Cytotoxicity of the Dietary Chalcone Cardamonin (CD) on Melanoma Compared to Healthy Cells Is Mediated by Apoptosis." Edited by Yi-Hsien Hsieh. *PLOS ONE* 14 (9): 1–26. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222267>.

Candrea, Elisabeta, Simona Senila, Corina



- Tatomir, and Rodica Cosgarea. 2014. "Active and Inactive Forms of Matrix Metalloproteinases 2 and 9 in Cutaneous Melanoma." *International Journal of Dermatology* 53 (5): 575–80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2012.05772.x>.
- Cevatemre, Buse, Bruno Botta, Mattia Mori, Simone Berardozi, Cinzia Ingallina, and Engin Ulukaya. 2016. "The Plant-Derived Triterpenoid Tingenin B Is a Potent Anticancer Agent Due to Its Cytotoxic Activity on Cancer Stem Cells of Breast Cancer in Vitro." *Chemico-Biological Interactions* 260: 248–55. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.10.001>.
- Chang, Chi Wu, Yi Hsien Hsieh, Wei En Yang, Shun Fa Yang, Yueqin Chen, and Dan Ning Hu. 2014. "Epigallocatechingallate Inhibits Migration of Human Uveal Melanoma Cells via Downregulation of Matrix Metalloproteinase-2 Activity and ERK1/2 Pathway." *BioMed Research International* 2014: 141582. <https://doi.org/10.1155/2014/141582>.
- Chen, Minjian, Jing Yang, Lei Li, Yanhui Hu, Xiaomei Lu, Rongli Sun, Yubang Wang, Xinru Wang, and Xiaoling Zhang. 2020. "Metabolomics Reveals That Cysteine Metabolism Plays a Role in Celastrol-Induced Mitochondrial Apoptosis in HL-60 and NB-4 Cells." *Scientific Reports* 10: 471. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57312-y>.
- Chin, Lynda. 2003. "The Genetics of Malignant Melanoma: Lessons from Mouse and Man." *Nature Reviews Cancer* 10: 559-570. <https://doi.org/10.1038/nrc1145>.
- Coppede, Juliana S., Edieidia S. Pina, Tiago A. Paz, Ana L. Fachin, Mozart A. Marins, Bianca W. Bertoni, Suzelei C. França, and Ana Maria S. Pereira. 2014. "Cell Cultures of *Maytenus Illicifolia* Mart. Are Richer Sources of Quinone-Methide Triterpenoids than Plant Roots in Natura." *Plant Cell, Tissue and Organ Culture* 118 (1): 33–43. <https://doi.org/10.1007/s11240-014-0459-7>.
- Corsino, Joaquim, Paulo Roberto F De Carvalho, Massuo Jorge Kato, Leandro Ribeiro Latorre, Olga Maria M F Oliveira, Angela Regina Araújo, Vanderlan Da S Bolzani, Suzelei C. França, Ana Maria S Pereira, and Maysa Furlan. 2000. "Biosynthesis of Friedelane and Quinonemethide Triterpenoids Is Compartmentalized in *Maytenus aquifolium* and *Salacia campestris*." *Phytochemistry* 55 (7): 741–48. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)00285-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)00285-5).
- Cragg, Gordon M., and John M. Pezzuto. 2016. "Natural Products as a Vital Source for the Discovery of Cancer Chemotherapeutic and Chemopreventive Agents." *Medical Principles and Practice* 25 (2): 41–59. <https://doi.org/10.1159/000443404>.
- Espindola, Laila, Renata Dusi, Daniel Demarque, Raimundo Braz-Filho, Pengcheng Yan, Heidi Bokesch, Kirk Gustafson, and John Beutler. 2018. "Cytotoxic Triterpenes from *Salacia crassifolia* and Metabolite Profiling of Celastraceae Species." *Molecules* 23 (6): 1494. <https://doi.org/10.3390/molecules23061494>.
- Ferreira, P.G., A.C. Ferraz, J.E. Figueiredo, C.F. Lima, V.G. Rodrigues, A.G. Taranto, J.M.S. Ferreira, et al. 2018. "Detection of the Antiviral Activity of Epicatechin Isolated from *Salacia crassifolia* (Celastraceae) against Mayaro Virus Based on Protein C Homology Modelling and Virtual Screening." *Archives of Virology* 163 (6): 1567-1576. <https://doi.org/10.1007/s00705-018-3774-1>.
- Fontana, Fabrizio, Michela Raimondi, Alessandro Di Domizio, Roberta M. Moretti, Marina Montagnani Marelli, and Patrizia Limonta. 2019. "Unraveling the Molecular Mechanisms and the Potential Chemopreventive/Therapeutic Properties of Natural Compounds in Melanoma." *Seminars in Cancer Biology* 59 (March): 266–82. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.06.011>.
- Ghosh, Arnab, Anuradha Moirangthem, Rabindranath Dalui, Tapankumar Ghosh, Arghya Bandyopadhyay, Anindya Dasgupta, Uma Banerjee, Narayan Jana, and Anupam Basu. 2014. "Expression of Matrix Metalloproteinase-2 and 9 in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Carcinoma among Different Age Groups of Premenopausal and Postmenopausal Women." *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 140 (9): 1585–93. <https://doi.org/10.1007/s00432-014-1695-2>.
- Gloster, Hugh M., and Kenneth Neal. 2006. "Skin Cancer in Skin of Color." *Journal of the American Academy of Dermatology* 55 (5): 741-60. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.08.063>.
- Gong, Yixuan, Uma D. Chippada-Venkata, and William K. Oh. 2014. "Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Natural Inhibitors in Prostate Cancer Progression." *Cancers* 6 (3): 1298-1327. <https://doi.org/10.3390/cancers6031298>.



Guo, Hongwei, Yabin Cheng, Magdalena Martinka, and Kevin McElwee. 2015. "High LIFr Expression Stimulates Melanoma Cell Migration and Is Associated with Unfavorable Prognosis in Melanoma." *Oncotarget* 6 (28): 25484–98. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4688>.

Han, Xuesheng, and Tory L. Parker. 2017. "Anti-Inflammatory Activity of Clove (*Eugenia caryophyllata*) Essential Oil in Human Dermal Fibroblasts." *Pharmaceutical Biology* 55 (1): 1619–22. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1314513>.

Hanniford, Douglas, Alejandro Ulloa-Morales, Alcida Karz, Maria Gabriela Berzoti-Coelho, Rana S. Moubarak, Beatriz Sánchez-Sendra, Andreas Kloetgen, et al. 2020. "Epigenetic Silencing of CDR1as Drives IGF2BP3-Mediated Melanoma Invasion and Metastasis." *Cancer Cell* 37 (1): 55-70.e15. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.12.007>.

Haroldo Jeller, Alex, Dulce Helena Siqueira Silva, Luciano Morais Lião, Vanderlan da Silva Bolzani, and Maysa Furlan. 2004. "Antioxidant Phenolic and Quinonemethide Triterpenes from *Cheiloclinium cognatum*." *Phytochemistry* 65 (13): 1977–82. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2004.03.039>.

Hernandes, Camila, Lucyene Miguita, Romario Oliveira de Sales, Elisangela de Paula Silva, Pedro Omori Ribeiro de Mendonça, Bruna Lorencini da Silva, Maria de Fatima Guarizo Klingbeil, et al. 2020. "Anticancer Activities of the Quinone-Methide Triterpenes Maytenin and 22- β -Hydroxymaytenin Obtained from Cultivated *Maytenus ilicifolia* Roots Associated with Down-Regulation of MiRNA-27a and MiR-20a/MiR-17-5p." *Molecules* 25 (3): 760. <https://doi.org/10.3390/molecules25030760>.

Hofmann, U B, J R Westphal, G N Van Muijen, and D J Ruiter. 2000. "Matrix Metalloproteinases in Human Melanoma." *The Journal of Investigative Dermatology* 115 (3): 337–44. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00068.x>.

Hong, Sung Pyo, and Soon Kil Ahn. 2017. "Discovery of a Novel Pan-RAF Inhibitor with Potent Anti-Tumor Activity in Preclinical Models of BRAF V600E Mutant Cancer." *Life Sciences* 183: 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.06.021>.

INCA. Estimativa 2020 - Incidência do câncer no Brasil. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em 23 de junho de 2020.

Jang, Sekwon, and Michael B. Atkins. 2013. "Which Drug, And When, For Patients with BRAF-Mutant Melanoma?" *The Lancet Oncology* 14 (2): 60-9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70539-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70539-9).

Ji, Bin Chuan, Y. U.Ping Hsiao, Chung Hung Tsai, Shu Jen Chang, Shu Chun Hsu, Hsin Chung Liu, Y. I.Ping Huang, Jin Cherng Lien, and Jing Gung Chung. 2015. "Cantharidin Impairs Cell Migration and Invasion of A375.S2 Human Melanoma Cells by Suppressing MMP-2 and -9 through PI3K/NF-KB Signaling Pathways." *Anticancer Research* 35 (2): 729–38.

Khazir, Jabeena, Bilal Ahmad Mir, Lynne Pilcher, and Darren L. Riley. 2014. "Role of Plants in Anticancer Drug Discovery." *Phytochemistry Letters* 7: 173-181. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2013.11.010>.

Khoogar, Roxane, Byung Chang Kim, Jay Morris, and Michael J. Wargovich. 2016. "Chemoprevention in Gastrointestinal Physiology and Disease. Targeting the Progression of Cancer with Natural Products: A Focus on Gastrointestinal Cancer." *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 309 (2): G59-70. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00201.2015>.

Kim, Yoonseo, Hyereen Kang, Sung-wuk Jang, and Jesang Ko. 2011. "Celastrol Inhibits Breast Cancer Cell Invasion via Suppression of NF-KB - Mediated Matrix Metalloproteinase-9 Expression." *Cell Physiol Biochem* 701: 175–84. <https://doi.org/10.1159/000331729>

Korn, Edward L., Ping Yu Liu, Sandra J. Lee, Judith Anne W. Chapman, Donna Niedzwiecki, Vera J. Suman, James Moon, et al. 2008. "Meta-Analysis of Phase II Cooperative Group Trials in Metastatic Stage IV Melanoma to Determine Progression-Free and Overall Survival Benchmarks for Future Phase II Trials." *Journal of Clinical Oncology* 26 (4): 527–34. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.7837>.

Kumar, Binod, Sweaty Koul, Jane Petersen, Lakshmipathi Khandrika, Jeong S. Hwa, Randall B. Meacham, Shandra Wilson, and Hari K. Koul.



2010. "P38 Mitogen-Activated Protein Kinase-Driven MAPKAPK2 Regulates Invasion of Bladder Cancer by Modulation of MMP-2 and MMP-9 Activity." *Cancer Research* 70 (2): 832–41. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-2918>.
- Lee, Su Kyung, Hyo Kon Chun, Jae Young Yang, Dong Cho Han, Kwang Hee Son, and Byoung Mog Kwon. 2007. "Inhibitory Effect of Obovatal on the Migration and Invasion of HT1080 Cells via the Inhibition of MMP-2." *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 15 (12): 4085–90. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.03.081>.
- Leonardi, Giulia, Luca Falzone, Rossella Salemi, Antonino Zanghì, Demetrios Spandidos, James Mccubrey, Saverio Candido, and Massimo Libra. 2018. "Cutaneous Melanoma: From Pathogenesis to Therapy (Review)." *International Journal of Oncology* 52 (February): 1071–80. <https://doi.org/10.3892/ijco.2018.4287>.
- Li, Chun Yu, Qi Wang, Xiaomin Wang, Guoxia Li, Shen Shen, and Xiaolu Wei. 2019. "Scutellarin Inhibits the Invasive Potential of Malignant Melanoma Cells through the Suppression Epithelial-Mesenchymal Transition and Angiogenesis via the PI3K/Akt/MTOR Signaling Pathway." *European Journal of Pharmacology* 858:172463. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172463>.
- Lim, Haet Nim, Seung Bae Baek, and Hye Jin Jung. 2019. "Bee Venom and Its Peptide Component Melittin Suppress Growth and Migration of Melanoma Cells via Inhibition of PI3K/Akt/MTOR and MAPK Pathways." *Molecules* 24 (5): 929. <https://doi.org/10.3390/molecules24050929>.
- Liu, Hui, Min Zhu, Zhongwu Li, Yan Wang, Rui Xing, Youyong Lu, and Weicheng Xue. 2017. "Depletion of P42.3 Gene Inhibits Proliferation and Invasion in Melanoma Cells." *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 143 (4): 639–48. <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2328-8>.
- Liu, Yan, Tingting Bi, Genhai Shen, Zhimin Li, Guoliang Wu, Zheng Wang, Liqiang Qian, and Quangen Gao. 2016. "Lupeol Induces Apoptosis and Inhibits Invasion in Gallbladder Carcinoma GBC-SD Cells by Suppression of EGFR/MMP-9 Signaling Pathway." *Cytotechnology* 68 (1): 123–33. <https://doi.org/10.1007/s10616-014-9763-7>.
- Lorenzi, H., Matos, F.J.A., 2002. Plantas medicinais no Brasil: Nativas e exóticas cultivadas, Instituto Plantarum, Nova Odessa.
- Luca, Anastasia De, Debora Carpanese, Maria Cristina Rapanotti, Tara Mayte Suarez Viguria, Maria Antonietta Forgione, Dante Rottoli, Chiara Fulci, et al. 2017. "The Nitrobenzoxadiazole Derivative MC3181 Blocks Melanoma Invasion and Metastasis." *Oncotarget* 8 (9): 15520–38. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14690>.
- Massaro, R.R., F Faião-Flores, V.W. Rebecca, S Sandri, D.K. Alves-Fernandes, P.C. Pennacchi, K.S.M. Smalley, and S.S. Maria-Engler. 2017. "Inhibition of Proliferation and Invasion in 2D and 3D Models by 2-Methoxyestradiol in Human Melanoma Cells." *Pharmacological Research* 119: 242–50. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.02.013>.
- Miller, Arlo J., and Martin C. Mihm. 2006. "Melanoma." *The New England Journal of Medicine*, 355: 51–65. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052166>.
- Moreira, Helena, Anna Szyjka, Kamila Paliszkiwicz, and Ewa Barg. 2019. "Prooxidative Activity of Celastrol Induces Apoptosis, DNA Damage, and Cell Cycle Arrest in Drug-Resistant Human Colon Cancer Cells." *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <https://doi.org/10.1155/2019/6793957>.
- Moreira, Rita S., Joana Bicker, Felice Musicco, Agnese Persichetti, and André M.P.T. Pereira. 2020. "Anti-PD-1 Immunotherapy in Advanced Metastatic Melanoma: State of the Art and Future Challenges." *Life Sciences* 240 (October 2019): 117093. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117093>.
- Musini, Anjaneyulu, Jayaram Prakash Rao, and Archana Giri. 2015. "Phytochemicals of *Salacia oblonga* Responsible for Free Radical Scavenging and Antiproliferative Activity against Breast Cancer Cell Lines (MDA-MB-231)." *Physiology and Molecular Biology of Plants* 21 (4): 583–90. <https://doi.org/10.1007/s12298-015-0317-z>.
- Naves, Lucas B., Chetna Dhand, Jayarama Reddy Venugopal, Lakshminarayanan Rajamani, Seeram Ramakrishna, and Luis Almeida. 2017. "Nanotechnology for the Treatment of Melanoma Skin Cancer." *Progress in Biomaterials* 6 (1–2): 13–26. <https://doi.org/10.1007/s40204-017-0064-z>.
- Newman, David J., and Gordon M. Cragg. 2020.



"Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019." *Journal of Natural Products* 83 (3): 770–803.

<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>.

Paluncic, Jasmina, Zaklina Kovacevic, Patric J. Jansson, Danuta Kalinowski, Angelika M. Merlot, Michael L.H. Huang, Hiu Chuen Lok, Sumit Sahni, Darius J.R. Lane, and Des R. Richardson. 2016. "Roads to Melanoma: Key Pathways and Emerging Players in Melanoma Progression and Oncogenic Signaling." *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research* 1863(4):770-84. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.01.025>.

Peterson, Gregory M., Jackson Thomas, Kwang C. Yee, Sam Kosari, Mark Naunton, and Inger H. Olesen. 2018. "Monoclonal Antibody Therapy in Cancer: When Two Is Better (and Considerably More Expensive) than One." *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 43(6):925-930. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12750>.

Pina, Edieidia S., Denise B. Silva, Simone P. Teixeira, Juliana S. Coppede, Maysa Furlan, Suzelei C. França, Norberto P. Lopes, Ana Maria S. Pereira, and Adriana A. Lopes. 2016. "Mevalonate-Derived Quinonemethide Triterpenoid from in Vitro Roots of *Peritassa laevigata* and Their Localization in Root Tissue by MALDI Imaging." *Scientific Reports* 6 (1): 22627. <https://doi.org/10.1038/srep22627>.

Posch, Christian, Homayoun Moslehi, Martina Sanlorenzo, Gary Green, Igor Vujic, Renate Panzer-Grümayer, Klemens Rappersberger, and Susana Ortiz-Urda. 2016. "Pharmacological Inhibitors of C-KIT Block Mutant c-KIT Mediated Migration of Melanocytes and Melanoma Cells &in Vitro&in Vivo&in Vivo&in Vivo." *Oncotarget* 7 (29): 45916–25. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10001>.

Rastrelli, Marco, Saveria Tropea, Carlo Riccardo Rossi, and Mauro Alaibac. 2014. "Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification." *In Vivo* 28 (6): 1005-11. <https://doi.org/25398793>.

Rizzi, Manuela, Stelvio Tonello, Bianca Martins Estevão, Enrica Gianotti, Leonardo Marchese, and Filippo Renò. 2017. "Verteporfin Based Silica Nanoparticle for in Vitro Selective Inhibition of Human Highly Invasive Melanoma Cell Proliferation." *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 167: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.12.021>.

Rodrigues-Filho, Edson, Fábio A.P. Barros, João B. Fernandes, and Raimundo Braz-Filho. 2002. "Detection and Identification of Quinonemethide Triterpenes in *Peritassa campestris* by Mass Spectrometry." *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 16(6):627-33. <https://doi.org/10.1002/rcm.615>.

Rodrigues, Ana Carolina B.da C., Felipe P.de Oliveira, Rosane B. Dias, Caroline B.S. Sales, Clarissa A.G. Rocha, Milena B.P. Soares, Emmanoel V. Costa, et al. 2019. "In Vitro and in Vivo Anti-Leukemia Activity of the Stem Bark of *Salacia impressifolia* (Miers) A. C. Smith (Celastraceae)." *Journal of Ethnopharmacology* 231: 516–24. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.11.008>.

Savariraj Sahayam, C., P. Brindha, and M. Logamanian. 2014. "Antioxidant and Anti Diabetic Potentials of *Salacia* Species." *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 6 (SUPPL 1): 85–87.

Savoia, Paola, Paolo Fava, Filippo Casoni, and Ottavio Cremona. 2019. "Targeting the ERK Signaling Pathway in Melanoma." *International Journal of Molecular Sciences* 20 (6): 1483. <https://doi.org/10.3390/ijms20061483>.

Schadendorf, Dirk, Alexander C J van Akkooi, Carola Berking, Klaus G. Griewank, Ralf Gutzmer, Axel Hauschild, Andreas Stang, Alexander Roesch, and Selma Ugurel. 2018. "Melanoma." *The Lancet* 392 (10151): 971–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31559-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31559-9).

Seca, Ana, and Diana Pinto. 2018. "Plant Secondary Metabolites as Anticancer Agents: Successes in Clinical Trials and Therapeutic Application." *International Journal of Molecular Sciences* 19 (1): 263. <https://doi.org/10.3390/ijms19010263>.

Shah, Unnati, Ripal Shah, Sanjeev Acharya, and Niyati Acharya. 2013. "Novel Anticancer Agents from Plant Sources." *Chinese Journal of Natural Medicines* 11 (1): 16–23. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(13\)60002-3](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(13)60002-3).

Shanmugam, Muthu K., An H. Nguyen, Alan P. Kumar, Benny K.H. Tan, and Gautam Sethi. 2012. "Targeted Inhibition of Tumor Proliferation, Survival, and Metastasis by Pentacyclic Triterpenoids: Potential Role in Prevention and Therapy of Cancer." *Cancer Letters* 320 (2): 158–70. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.02.037>.

Shimada, Tsutomu, Yuichiro Nakayama, Yukiko



- Harasawa, Hirofumi Matsui, Hiroko Kobayashi, Yoshimichi Sai, Ken Ichi Miyamoto, Shunji Tomatsu, and Masaki Aburada. 2014. "Salacia reticulata Has Therapeutic Effects on Obesity." *Journal of Natural Medicines* 68 (4): 668–76. <https://doi.org/10.1007/s11418-014-0845-9>.
- Silva, Felipe M.A. da, Weider H.P. Paz, Lucas-Smith F. Vasconcelos, Alaíde L.B. da Silva, Francinaldo A. da Silva-Filho, Richardson A. de Almeida, Afonso D.L. de Souza, Maria L.B. Pinheiro, and Hector H.F. Koolen. 2016. "Chemical Constituents from *Salacia impressifolia* (Miers) A. C. Smith Collected at the Amazon Rainforest." *Biochemical Systematics and Ecology* 68 (October): 77–80. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2016.07.004>.
- Sivakumar, Ganapathy. 2006. "Bioreactor Technology: A Novel Industrial Tool for High-Tech Production of Bioactive Molecules and Biopharmaceuticals from Plant Roots." *Biotechnology Journal* 1 (12): 1419–27. <https://doi.org/10.1002/biot.200600117>.
- Skin Cancer Foundation. Skin Cancer Facts & Statistics. Disponível em: <https://www.skincancer.org/skin-cancer-information/skin-cancer-facts/#general>. Acesso em 08 de fevereiro de 2021.
- Sotanaphun, Uthai, Rutt Suttisri, Vimolmas Lipipun, and Rapepol Bavovada. 1998. "Quinone-Methide Triterpenoids from *Glyptopetalum sclerocarpum*." *Phytochemistry* 49 (6): 1749–55. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(98\)00290-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(98)00290-8).
- Sousa, Fernanda S. de, Emilene A. Nunes, Kaio S. Gomes, Giselle Cerchiaro, and João Henrique G. Lago. 2019. "Genotoxic and Cytotoxic Effects of Neolignans Isolated from *Nectandra Leucantha* (Lauraceae)." *Toxicology in Vitro* 55 (December 2018): 116–23. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.12.011>.
- Spain, Lavinia, Maximilian Julve, and James Larkin. 2016. "Combination Dabrafenib and Trametinib in the Management of Advanced Melanoma with BRAFV600 Mutations." *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 17 (7): 1031–38. <https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1168805>.
- Stohs, Sidney J., and Sidhartha Ray. 2015. "Anti-Diabetic and Anti-Hyperlipidemic Effects and Safety of *Salacia reticulata* and Related Species." *Phytotherapy Research* 29 (7): 986–95. <https://doi.org/10.1002/ptr.5382>.
- Strickland, Leah Ray, Harish Chandra Pal, Craig A. Elmets, and Farrukh Afaq. 2015. "Targeting Drivers of Melanoma with Synthetic Small Molecules and Phytochemicals." *Cancer Letters* 359 (1): 20–35. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.01.016>.
- Swetter, Susan M., Hensin Tsao, Christopher K. Bichakjian, Clara Curiel-Lewandrowski, David E. Elder, Jeffrey E. Gershenwald, Valerie Guild, et al. 2019. "Guidelines of Care for the Management of Primary Cutaneous Melanoma." *Journal of the American Academy of Dermatology* 80(1):208–250. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.055>.
- Szabo, Attila, Tunde Fekete, Gabor Koncz, Brahma V. Kumar, Kitti Pazmandi, Zsafia Foldvari, Balazs Hegedus, et al. 2016. "RIG-Inhibits the MAPK-Dependent Proliferation of BRAF Mutant Melanoma Cells via MKP-1." *Cellular Signalling* 28(5):335–347. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2016.01.012>.
- Taddeo, Vito, Ulises Castillo, Morena Martínez, Jenny Menjivar, Ignacio Jiménez, Marvin Núñez, and Isabel Bazzocchi. 2019. "Development and Validation of an HPLC-PDA Method for Biologically Active Quinonemethide Triterpenoids Isolated from *Maytenus chiapensis*." *Medicines* 6 (1): 36. <https://doi.org/10.3390/medicines6010036>.
- Tang, Kaiyong, Qingqing Huang, Jafeng Zeng, Guangming Wu, Jinwen Huang, Junfang Pan, and Wei Lu. 2014. "Design, Synthesis and Biological Evaluation of C(6)-Modified Celastrol Derivatives as Potential Antitumor Agents." *Molecules* 19 (7): 10177–88. <https://doi.org/10.3390/molecules190710177>.
- Tran, Khiem A, Michelle Y Cheng, Anupam Mitra, Hiromi Ogawa, Vivian Y Shi, Laura P Olney, April M Kloxin, and Emanuel Maverakis. 2016. "MeK Inhibitors and Their Potential in the Treatment of Advanced Melanoma: The Advantages of Combination Therapy." *Drug Design, Development and Therapy* 10: 43–52. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S93545>.
- Tuong, William, Lily S. Cheng, and April W. Armstrong. 2012. "Melanoma: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Outcomes." *Dermatologic Clinics* 30 (1): 113–24. <https://doi.org/10.1016/j.det.2011.08.006>.
- Velinov, N, G Poptodorov, N Gabrovski, and S Gabrovski. 2010. "The Role of Matrixmetalloproteinases in the Tumor Growth and Metastasis." *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 18 (3): 244–49.



<https://doi.org/PMID21972705>

Wang, Zhenhua, Dong Wang, Liangliang Liu, Dandan Guo, Bacui Yu, Bo Zhang, Bo Han, Xiling Sun, and Qiusheng Zheng. 2014. "Alteronol Inhibits the Invasion and Metastasis of B16F10 and B16F1 Melanoma Cells in Vitro and in Vivo." *Life Sciences* 98 (1): 31–38. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.12.213>.

Wang, Zhongye, Zhenyuan Zhai, and Xiulan Du. 2017. "Celastrol Inhibits Migration and Invasion through Blocking the NF- κ B Pathway in Ovarian Cancer Cells." *Experimental and Therapeutic Medicine* 14 (1): 819–24. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4568>.

Yadav, Vivek R., Bokyung Sung, Sahdeo Prasad, Ramaswamy Kannappan, Sung Gook Cho, Mingyao Liu, Madan M. Chaturvedi, and Bharat B. Aggarwal. 2010. "Celastrol Suppresses Invasion of Colon and Pancreatic Cancer Cells through the Downregulation of Expression of CXCR4 Chemokine Receptor." *Journal of Molecular Medicine* 88 (12): 1243–53. <https://doi.org/10.1007/s00109-010-0669-3>.

Yang, Keming, Teresa T. Fung, and Hongmei Nan. 2018. "An Epidemiological Review of Diet and Cutaneous Malignant Melanoma." *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 27 (10): 1115–1122. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0243>.

Yang, Xuhui, Hui Zhao, Jing Yang, Yongfu Ma, Zihao Liu, Chenxi Li, Tao Wang, Zhifeng Yan, and Nan Du. 2019. "MiR-150-5p Regulates Melanoma Proliferation, Invasion and Metastasis via SIX1-Mediated Warburg Effect." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 515 (1):

85–91.

<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.05.111>.

Yelken, Besra Özmen, Tuğçe Balcı, Sunde Yılmaz Süslüer, Çağla Kayabaşı, Çıdır Biray Avcı, Petek Ballar Kırmızıbayrak, and Cumhuri Gundüz. 2017. "The Effect of Tomatine on Metastasis Related Matrix Metalloproteinase (MMP) Activities in Breast Cancer Cell Model." *Gene* 627: 408–11. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.06.054>.

Zhao, Qun, Yingxiang Liu, Jing Zhong, Yun Bi, Yongqiang Liu, Ziting Ren, Xiang Li, Junjun Jia, Mengting Yu, and Xianjun Yu. 2019. "Pristimerin Induces Apoptosis and Autophagy via Activation of ROS/ASK1/JNK Pathway in Human Breast Cancer in Vitro and in Vivo." *Cell Death Discovery* 5: 125. <https://doi.org/10.1038/s41420-019-0208-0>.

Zhu, Biqiang, and Yunwei Wei. 2020. "Antitumor Activity of Celastrol by Inhibition of Proliferation, Invasion, and Migration in Cholangiocarcinoma via PTEN/PI3K/Akt Pathway." *Cancer Medicine* 9 (2): 783–96. <https://doi.org/10.1002/cam4.2719>.

Zhu, Qiyu, Yuwen Sheng, Wenhua Li, Jing Wang, Yulin Ma, Baowen Du, and Yaxiong Tang. 2019. "Erianin, a Novel Dibenzyl Compound in Dendrobium Extract, Inhibits Bladder Cancer Cell Growth via the Mitochondrial Apoptosis and JNK Pathways." *Toxicology and Applied Pharmacology* 371 (May): 41–54. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.03.027>.

World Health Organization. Global Cancer Observatory. Cancer tomorrow. Disponível: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?cancers=16&single_unit=50000&years=2035. Acesso em: 08 de fevereiro de 2021.