ARTIGO ORIGINAL

Estudo sobre o potencial do resveratrol como quimioterápico para o câncer de mama

Letícia Xavier[1], Lauren Lúcia Zamin[1*]
[1]*Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus Cerro Largo (RS), Rua Jacob Reinaldo Haupenthal, 1580, CEP 97900-000, Cerro Largo, RS. *Autor para correspondencia:* lauren.zamin@uffs.edu.br

RESUMO: A despeito do diagnóstico precoce e dos avanços no tratamento do câncer de mama, a morbidade e a mortalidade associadas a esta doença permanecem elevadas. O Resveratrol (3,5,4´-trihidroxiestilbeno), presente em altas concentrações na uva e no vinho tinto, tem sido associado a benefícios à saúde humana, como antitumoral, anti-inflamatório, antioxidante, entre outros. O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica sobre o potencial do Resveratrol como quimioterápico para o câncer de mama. Para realizar este estudo utilizou-se de pesquisa em fontes disponíveis no meio eletrônico. O período de referência utilizado foi aquele compreendido entre 2000 e 2015 e as principais palavras chaves utilizadas foram: "resveratrol e câncer de mama". Foram encontrados diversos estudos mostrando o efeito antitumoral do Resveratrol em modelos *in vivo* e *in vitro* de câncer de mama, com efeito em diversos parâmetros celulares e moleculares. Embora a revisão tenha mostrado que a suplementação de Resveratrol pode ter muitos benefícios na diminuição do risco de câncer de mama, alguns estudos mostraram ausência de efeito ou efeito negativo sobre estes tumores, indicando que um maior cuidado deve ser tomado ao transpor os resultados obtidos em modelos animais para os seres humanos.
Palavras-chave: Tumor mamário, Agente antitumoral, Fitoterapia

ABSTRACT: Study on the potential of resveratrol as chemotherapy for breast cancer. Besides the early diagnostic and the breast cancer treatment advances, the mortality and morbidity related to this disease remain high. Resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene), present in high concentrations in grapes and red wine, has been associated with human health benefits such as anti-tumor, anti-inflammatory, antioxidant, among others. The objective of this work is to review the literature on the potential of Resveratrol as chemotherapy for breast cancer. To carry out this study, sources available in electronic media were used. The reference period was that between 2000 and 2015 and the main key words used were: "resveratrol and breast cancer". We found several studies showing the antitumor effect of resveratrol in *in vivo* and *in vitro* breast cancer models, with effect in several cellular and molecular parameters. Although the review has shown that supplementation of resveratrol can have many benefits in reducing the risk of breast cancer, some studies have shown no effect or a negative effect on these tumors, indicating that greater care should be taken to implement the results obtained from animal models to humans.
Keywords: Breast tumor, Antitumoral agent, Phytotherapy.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é composto por um conjunto de doenças com diversas manifestações clínicas, derivadas de variações genéticas e morfológicas, e, consequentemente, com abordagens terapêuticas diversas. Entre as anormalidades proliferativas nos lóbulos e ductos da mama, incluem-se hiperplasia, hiperplasia atípica, carcinoma *in situ* e carcinoma invasivo, que é o tipo histológico mais frequente, correspondendo a até 90% dos casos (Huang et al. 2015).

Apesar do progresso em combater doenças tumorais, a incidência do câncer de mama tem aumentado no mundo todo, com mais de 1,3 milhões de casos associados com 450 mil mortes por ano (Cancer Genoma Atlas 2012). No Brasil, sem considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer também é o mais frequente nas mulheres das regiões Sudeste, Sul, Centro-Oeste

Recebido para publicação em 27/04/2016
Aceito para publicação em 12/08/2021
Data de publicação em 14/10/2021
ISSN 1983-084X

© 2021 **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**/Brazilian Journal of Medicinal Plants.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license
(http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

e Nordeste. Dados do Instituto Nacional do Câncer estimam que surjam, em 2016, 57.960 novos casos de câncer de mama no país (INCA 2015).

O câncer de mama é uma doença heterogênea e subdividida em três tipos principais, baseados nos marcadores que refletem as opções de tratamento disponíveis: câncer de mama Fator de Crescimento Epidermal (HER-2- *Human epidermal growth factor receptor* 2) positivo; Hormônio-receptor (HR) positivo, que expressam o receptor de estrogênio (ER - *Estrogen Receptor*) e o receptor de progesterona (PR - progesteron receptor); e triplo negativo (TN), negativo para ER, para PR e para HER-2. Drogas que tem como alvo terapêutico HR e HER-2 estão entre as terapias de maior sucesso para este tipo tumoral (Carey et al. 2006; Sorlie et al. 2001; Perou et al. 2000).

Apesar do diagnóstico precoce e dos avanços no tratamento do câncer de mama, a morbidade e a mortalidade associadas a esta doença permanecem elevadas (Cancer Genoma Atlas, 2012). Nas últimas décadas, com o crescente aumento da descoberta de compostos vegetais associados a benefícios à saúde humana, muitos investigadores começaram a procurar drogas com potencial antitumoral entre estas moléculas (Raskin et al. 2002). Produtos naturais têm executado um importante papel na nossa capacidade de tratar doenças desde o surgimento da nossa espécie. Os ingredientes ativos encontrados em plantas são sintetizados como mecanismo de defesa contra bactérias, fungos e outros parasitas (Strohl 2000).

Dentre os compostos vegetais presentes na natureza um composto que tem chamado a atenção dos pesquisadores é o Resveratrol (Rsv, 3,5,4´-trihidroxiestilbeno). O Rsv pertence ao grupo dos estilbenos e é encontrado em mais de 72 espécies de plantas, compreendidas em 32 gêneros (Aggarwal et al. 2004), e destaca-se pela sua presença em altas concentração na uva e no vinho tinto (Jeandet et al. 2002).

O Rsv é sintetizado através de uma ramificação da via fenilpropanoide como parte de um sistema de defesa da planta contra condições estressantes, sendo classificado como uma fitoalexina (Jeandet et al. 2002; Donnez et al. 2009). Sua síntese é estimulada por exposição a raios UV, ataque de patógenos (bactérias e fungos), ou outros. Além disso, alguns elicitores (como metais pesados e tratamentos abióticos) têm sido aplicados para reforçar a síntese de Rsv nas uvas pós-colheita ou cultivares de celulares (Rudolf & Resurreccion 2005; González-Barrio et al. 2006).

O Rsv ocorre como duas formas isoméricas – *cis* e *trans*-Rsv. Ambas as formas ocorrem naturalmente, no entanto, apenas a forma *trans* tem efeito sobre a saúde humana (Fan et al. 2010).

Diversos estudos têm indicado que o Rsv pode prevenir ou diminuir a progressão de diversas doenças, incluindo câncer. O efeito antitumoral do Rsv se daria nas três fases desta doença: iniciação, promoção e progressão (Jang et al. 1997). Atualmente, dados demonstram que o Rsv também pode inibir metástases, angiogênese, induzir apoptose, parada no ciclo celular e senescência em diversos tumores (Han et al. 2015), como exemplo, tumor de cólon, mama, fígado, pâncreas, estômago, próstata, linfoma, mieloma, melanoma, pulmão, esôfago, etc (Park & Pezzuto 2015).

A diversidade dos efeitos biológicos observados para o Rsv consiste na capacidade deste afetar diversos alvos moleculares (Kulkarni & Cantó 2015) como as Sirtuínas, ciclooxigenases, proteína cinase C (PKC – p*roteinkinase C*), aromatase, integrinas, DNA topoisomerase II, lipoproteínas plasmáticas, ácidos nucléicos, DNA polimerase beta e alfa, entre outras (Kulkarni & Cantó 2015; Harikumar & Aggarwal 2008).

Um dos primeiros estudos demonstrando o potencial do Rsv como agente antitumoral foi realizado por Jang et al. (1997). Neste trabalho, foi investigado o efeito antitumoral do Rsv em diversos modelos tumorais, entre eles um modelo de carcinogênese em cultura de glândulas mamárias de camundongo, onde o Rsv inibiu, de maneira dose dependente, o desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas induzidas por DMBA (7,12-dimetilbenzo(a)-antraceno). Nesse trabalho não foi observada toxicidade, o que foi confirmado pelo exame morfológico das glândulas mamárias. Desde então diversos estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram o potencial efeito antitumoral do Rsv em câncer de mama (Carter et al. 2014).

Com base no que foi exposto acima, este trabalho teve por objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre o potencial do Rsv como quimioterápico para câncer de mama.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica sobre o tema relacionado ao câncer de mama e a ação do Rsv sobre esse tipo tumoral. Utilizou-se nesse processo de pesquisa artigos científicos disponíveis no meio eletrônico. O período de referência utilizado foi aquele compreendido entre 2000 e 2015. As principais palavras chaves utilizadas na busca de referências foram: Rsv e câncer de mama. Dessa forma, este trabalho tem como objetivo verificar o uso do Rsv como antitumoral contra o câncer de mama e buscar descrever padrões atuais de resultados obtidos com o uso do Rsv para prevenir ou diminuir a progressão dessa doença.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados diversos estudos mostrando o efeito do Rsv sobre o câncer de mama, tanto em estudos realizados *in vitro*, principalmente com linhagens tumorais, quanto *in vivo*, utilizando modelos animais. Um resumo destes estudos pode ser encontrado na tabela 01.

TABELA 1. Efeito do Rsv em estudos *in vivo e in vitro* de câncer de mama

Espécie/ Linhagem tumoral	Modelo de Tumor Utilizado no estudo	Dose e Via de Administração	Efeito sobre a Tumorigênese	Ref.
Ratos Sprague--Dawley (F) 42 dias	Carcinogênese induzida por NMU	I.g.; 10 ou 100 mg/ kg BW; 5X/ semana; 7 dias antes do implante tumoral e mais 120 dias depois	Positivo Na dose de 100 mg/kg BW	Bhat et al. 2001
Camundongos BALB/c (F) 17 semanas	Carcinogênese induzida pela inoculação s.c. de células 4T1	I.p.; 1, 3, ou 5 mg/kg BW; diariamente; por 23 dias	Inalterado	Bove et al. 2002
Linhagens tumorais: MCF7, HBL 100 e MDA-MB 231	*In vitro*	10, 30, 50 µM de Rsv por 24, 48 e 72 h no meio de cultivo	Positivo Na dose de 30 µM após 48 h de tratamento	Fustier et al. 2003
Ratos Sprague--Dawley (F) 15 dias	Carcinogênese induzida por NMU	S.c.; 10 ou 100 mg/kg BW; diariamente durante 5 dias; de 30 -34 dias antes do início	Negativo	Sato et al. 2003
Camundongos HER2/neu (F) 20 semanas	Tumores Espontâneos	0.0001% em água potável; 4 µg/camundongo/ dia; por 11 semanas	Positivo Rsv retardou o desenvolvimento dos tumores espontâneos e reduziu o número de metástases pulmonares	Provinciali et al. 2005
Camundongo *Nude* (F) 6-8 semanas	Carcinogênese induzida pela inoculação de Células MDA-MB-231	I.p .; 25 mg/kg BW; diariamente; por 3 semanas após o tumor atingir 40 mm^3	Positivo Inibiu o crescimento tumoral, aumentou a apoptose e diminuiu a angiogênese	Garvin et al. 2006.
Ratos *Sprague--Dawley* (F) 0 dias	Carcinogênese induzida por DMBA	1 g/k na dieta; diariamente; 50 dias antes da iniciação - 18 semanas após o início	Positivo Diminuiu a incidência e aumentou o tempo para o surgimento dos tumores	Whitsett et al. 2006
Linhagens tumorais MCF7	*In vitro*	12,5; 25; 37,5; 50 µg/ml de Rsv por 24 e 48 h no meio de cultivo	Positivo De maneira tempo e dose dependente	Filomeni et al. 2007
Linhagens tumorais: MDA-MB-231 e MCF-7 Camundongo *nude* (F) de 6 semanas	*In vitro* e *In vivo* – modelo de xenoenxerto de células MDA--MB-231	*In vitro* – Rsv 25, 50, 100 e 200 µM por 1, 3, 5 e 7 dias *In vivo* - tratamento com Rsv, 50 mg/kg do peso do animal, via oral, por 05 semanas	Positivo *In vivo* *In vitro* de maneira tempo e dose dependente	Sareen et al. 2007
Linhagens tumorais MCF7	*In vitro*	0, 16, 32 ou 64 µM de Rsv por 24-72 h no meio de cultivo	Positivo O Rsv diminuiu a proliferação celular, provocou a morte e diminuiu o número de colônias de células de maneira tempo e dose dependente.	Scarlatti et al. 2008

continua...

TABELA 1. *Continuação*

Espécie/ Linhagem tumoral	Modelo de Tumor Utilizado no estudo	Dose e Via de Administração	Efeito sobre a Tumorigênese	Ref.
Ratos *Sprague--Dawley* (F) 5 semanas	Carcinogênese induzida por DMBA	0,001% na dieta; 100 µg/ rato diariamente; 2 semanas antes da iniciação - 24 semanas depois do início	Positivo Rsv reduziu a incidência do tumor (p<0,001)	Chatterjee et al. 2011
Camundongos BALB/c (F) Linhagem tumoral: 4T1	*In vitro* e *In vivo* - Carcinogênese induzida pela inoculação intravenosa de células 4T1	*In vitro* - 0-30 µmol/l no meio de cultivo *In vivo* - 100 ou 200 mg/ kg BW, via oral, durante 21 dias	Positivo *In vitro* e *In vivo* – de maneira dose dependente	Lee et al. 2012
Camundongo SCID (F) 5-6 semanas	Carcinogênese induzida pela inoculação de Células MDA-MB-231 ou células MDA--MB-435 na pata dos animais	Gavagem; 0,5; 5; ou 50 mg/kg BW; 5 X/ semana; 7 dias depois injeção até 44 ou 108 dias	Negativo	Castillo-Pichardo et al. 2013
Linhagem tumoral: MCF-7	*In vitro*	1, 5, 15, 50 e 100 µM de Rsv por 24 h no meio de cultivo	Positivo Melhor resultado obtido com a dose de 100 µM	Gomez et al. 2013
Linhagem tumoral: MCF-7 e células epiteliais renais HEK293T (não cancerosas)	*In vitro*	10 a 100 µM por 24-72 h no meio de cultivo	Positivo nas linhagens tumorais (efeito tempo e dose dependente) e sem efeito nas linhagens de células não tumorais	Khan et al. 2013
Linhagens de câncer de mama humano MDA--MB-231	*In vitro*	Rsv (0, 10 µM) foi administrado no meio de cultivo até 6 dias	Positivo A exposição das células a 10 µM de Rsv por 4 h durante 06 dias inibiu a proliferação celular em mais de 60%	Chin et al. 2014
Linhagens de câncer de mama humano SKBR-3.	*In vitro*	Rsv (0, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 125 e 150 µM) foi administrado no meio de cultivo por 24, 48 e 72 h.	Positivo Induziu apoptose e parada no ciclo celular	Khan et al. 2014

Abreviaturas: BW - peso corporal; DMBA - 7,12-dimetilbenz (a) antraceno; ER - receptor de estrógeno; F - do sexo feminino; i.g. - intubação intragástrica; s.c. - subcutâneo; NMU - N-nitroso-N-metilureia; i.p - intraperitoneal; SCID - imunodeficiência combinada grave; Ref - Referência.

O trabalho de Bhat et al. (2001), caracterizou o efeito modulador de estrogênio do Rsv em uma variedade de ensaios *in vitro* e *in vivo* em modelos mamários. Assim, o efeito do Rsv isoladamente e em combinação com 17-β-estradiol (E_2) foi avaliado em linhagens de células de câncer de mama MCF-7, T47D, LY2 e S30. Neste estudo foi verificado que o Rsv possui efeito estrogênico e antiestrogênico em tecido mamário. Na ausência de E2, o Rsv fracamente induziu a transcrição gênica dependente de ER em algumas linhagens tumorais, contudo reduziu a transcrição gênica quando administrado com o hormônio E2. Em cultura de glândula mamária de camundongo o Rsv inibiu a formação de lesões ductal pré-neoplásicas dependente de estrogênio induzido por DMBA nestas glândulas mamárias (IC50=3,2 µM).

Em um modelo de tumorigênese mamária, usando *N*-nitroso-*N*-metilureia (NMU) em ratas Sprague-Dawley de 49 dias de idade, foi realizado tratamento com Rsv por gavagem (10 ou 100 mg/ kg de peso corporal) cinco vezes por semana durante 1 semana antes e por 120 dias após a injeção de NMU. A maior dose de Rsv resultou

num atraso significativo na formação de tumores e na redução da multiplicidade destes, enquanto a dose mais baixa não alterou significativamente estes parâmetros em comparação com o controle (Bhat et al. 2001).

Outros estudos não têm mostrado resultados tão promissores para Rsv como uma terapia de câncer de mama. Camundongos fêmea BALB/c de17 semanas foram injetadas com células de carcinoma mamário 4T1 (uma linhagem ERα(-) e ERβ(+)) e a formação de tumores e metástases para os pulmões foi monitorada. Os camundongos que foram tratados com Rsv em 1, 3, ou 5 mg/kg de peso corporal por dia (de injeção intraperitoneal - i.p.) 23 dias após à injeção de células tumorais não mostrou diferenças na latência do tumor mamário, no número de tumores mamários ou na formação de metástase de tumores para os pulmões comparados com camundongos tratados com veículo (Bove et al. 2002).

Alguns estudos sugerem que o Rsv também é um fitoestrógeno que se liga e ativa os receptores de estrogênio, que regulam a transcrição de genes alvo que respondem a este, tais como os genes de susceptibilidade ao câncer de mama BRCA1 e BRCA2. Estes genes são supressores de tumor, envolvidos no reparo ao dano de DNA e quando mutados elevam a chance de desenvolver tumor de mama e ovário (Gudas et al. 1995).

Foram investigados no trabalho de Fustier et al. (2003), os efeitos do Rsv na expressão de BRCA1 e BRCA2 em linhagens celulares de câncer de mama humano MCF7, HBL 100 e MDA-MB 231. Após tratar as células com as doses 10, 30 e 50 μM por 24, 48 e 72 h, foi escolhida a dose de 30 μM e o tempo de 48 h de tratamento, pois estes causaram o bloqueio na fase S do ciclo celular. As expressões de mRNAs de BRCA1 e BRCA2 foram aumentadas apesar de nenhuma alteração na expressão das proteínas ter sido encontrada. Estes dados indicam que o Rsv em 30 μM pode aumentar a expressão de genes envolvidos na agressividade de linhagens de células de tumor de mama humano (Fustier et al. 2003).

Como fitoestrógenos como o Rsv podem afetar o desenvolvimento em animais pré-púberes, ratas *Sprague-Dawley* foram tratadas diariamente com Rsv 15-19 dias pós-natal (10 ou 100 mg/kg de peso corporal; injeção subcutânea (s.c.)). Em 49 dias após o nascimento, as ratas foram injetadas com NMU para promover a formação de tumor mamário. Rsv em 100 mg/kg de peso corporal dada em dias pós-natais não tiveram nenhum efeito sobre a latência dos tumores, mas aumentou a multiplicidade de tumores e a incidência de ratas com tumores maiores ou iguais a 1 cm. A dose mais baixa não provocou os mesmos efeitos negativos, mas também não foi benéfica (Sato et al. 2003).

Em um modelo de formação de tumores mamários espontâneos, fêmeas de camundongos transgênicos FVB/N HER2/neu, de 20 semanas de idade, tratados com Rsv na água (0,0001%; dose diária calculada para ser de 4 μg/camundongo) durante 11 semanas apresentaram um aumento significativo no tempo de latência para a formação tumoral. Tratamento com Rsv também diminuiu o número e o tamanho do tumor por animal e diminuiu a metástase tumoral para os pulmões (Provinciali et al. 2005).

Em um modelo de xenoenxerto onde camundongos *nude* atímicos fêmeas de 6 a 8 semanas de idade foram injetados com células MDA-MB-231 (ERα(-), ERβ(+)), foi observado que o Rsv administrado diariamente durante três semanas, após os tumores terem atingido 40 mm^3, causou redução significativa no crescimento do tumor (Garvin et al. 2006). Tumores em controles tratados com veículo aumentaram em tamanho por quatro a cinco vezes ao longo das três semanas seguintes, enquanto os tumores em animais tratados com Rsv não aumentaram de tamanho. Além disso, a apoptose foi aumentada e a angiogênese foi diminuída nas células tumorais de Rsv comparada com camundongos tratados com veículo.

Num modelo de tumor mamário de rato, a suplementação de uma dose mais elevada de Rsv na dieta (0,1%), a partir do nascimento e continuando por 180 dias, diminuiu o número de tumores por rato e aumentou a latência para o desenvolvimento do tumor depois da iniciação do tumor (dia 50 pós-natal). A proliferação celular no tecido do tumor mamário reduziu com o tratamento com Rsv e o índice de rotulagem apoptótica (células epiteliais positivas coradas para o apoptose / número total de células epiteliais) aumentou em comparação com ratos alimentados com dieta controle (Whitsett et al. 2006).

Foi demonstrada a capacidade do Rsv de induzir apoptose na linhagem de câncer da mama humano MCF-7 e evidenciado o papel fundamental das mitocôndrias nesse fenômeno como liberador de citocromo c para o citosol após o tratamento (Filomeni et al. 2007). Foi também demonstrado que o Rsv foi capaz de afetar o estado redox celular, induzindo, inicialmente, uma produção de espécies reativas de oxigênio e peroxidação lipídica e, mais tarde, comprometendo a razão de GSH / GSSG. Os resultados obtidos demonstraram a atividade pró-apoptótica de Rsv e sugerem uma ativação preferencial de diferentes classes de MAP quinases em resposta a diferentes estímulos oxidativos (ROS contra GSH / GSSG alteração).

Usando as linhagens celulares de câncer da mama humano MDA-MB-231 e MCF-7, Sareen et al.

(2007), demonstram que o Rsv foi antiproliferativo e induziu a apoptose de maneira tempo e dose-dependente. Precedendo a apoptose, o Rsv instigou uma rápida dissipação do potencial de membrana mitocondrial, seguido pela libertação de citocromo c, da Smac/Diablo e aumento nas atividades de caspases-9 e -3 em MDA-MB-231. Nos experimentos *in vivo,* demonstram que o tratamento com Rsv inibiu o crescimento do câncer de mama sem efeitos tóxicos sistêmicos.

A linhagem celular de câncer da mama humano MCF-7, que é desprovido da atividade da caspase-3, é refratário à morte celular por apoptose após incubação com Rsv. O Rsv diminuiu a proliferação celular, provocou a morte e diminuiu o número de colônias de células que são sensíveis à apoptose caspase-3-dependente (MCF-7^{casp-3}) e daqueles que não respondem a este (MCF-7^{vc}) (Scarlatti et al. 2008). Este efeito mostrou ser tempo e dose dependente. Neste estudo foi demonstrado que o Rsv (i) atuou através de múltiplas vias para desencadear a morte celular, (ii) induziu a morte celular caspase-dependente e independente em células MCF-7^{casp-3}, (iii) induziu apenas a morte celular independente de caspases em células MCF-7^{vc} e (iv) estimulou a macroautofagia.

Usando ratas *Sprague-Dawley* jovens e um modelo de carcinogênese induzida por DMBA, Chatterjee et al. (2011), descobriram que a suplementação de Rsv na dieta causou a diminuição da incidência de tumores mamários palpáveis 11 semanas após exposição a DMBA. O tratamento com Rsv diminuiu o aparecimento de DNA de fita simples, indicando menos dano ao DNA; diminuiu a expressão e a atividade da 5-LOX; diminuiu a expressão de TGFβ1 e NF-κB; diminuiu a proliferação celular; e aumentou o número de células apoptóticas.

Foram investigados os efeitos do Rsv sobre a metástase *in vitro* e *in vivo* da linhagem de tumor de mama de camundongo 4T1 (Lee et al. 2012). Após o tratamento com Rsv, adesão celular, migração, invasão e atividade de MMP-9 (metaloproteinase – 9; enzima que degrada colágeno tipo IV e está associada à metástase (Mook et al. 2004)) diminuíram significativamente e de maneira dose dependente em células 4T1. Os números de nódulos pulmonares diminuíram significativamente em camundongos alimentados com o Rsv. A atividade de MMP-9 no plasma foi reduzida em resposta ao tratamento com Rsv nestes camundongos. Concluiu-se que o Rsv inibiu as metástases do câncer, tanto *in vitro* como *in vivo*, e esta inibição é provavelmente devido à redução da atividade de MMP-9 causada pelo Rsv.

Células tumorais de mama MDA-MB-231 (baixo índice metastático) e MDA-MB-435 (alto índice metastático) forma injetadas em camundongos fêmeas de 5 a 6 semanas de idade, com severa imunodeficiência combinada (SCID) e *nude* atímica (nu/nu), respectivamente. Em seguida, avaliaram a formação de tumores e metástase com ou sem suplementação de Rsv. Em todas as concentrações de suplementação dietética e em ambos os tipos celulares, houve um aumento na formação do tumor mamário e metástase em comparação com camundongos tratados com veículo (Castillo-Pichardo et al. 2013).

Um estudo recente mostrou que o Rsv diminuiu a viabilidade, o consumo de glicose e conteúdo de ATP em linhagem de câncer de mama humano MCF-7. Estes efeitos foram diretamente correlacionados com a inibição PFK (fosfofrutoquinase -1) pelo Rsv nessas células. Estes resultados forneceram evidências de que o Rsv inibe diretamente a atividade da PFK, portanto, interrompendo o metabolismo da glicose e reduzindo a viabilidade de células cancerosas (Gomez et al. 2013).

Outro estudo incidiu sobre os efeitos do Rsv sobre as atividades e níveis de enzimas antioxidantes em células cancerosas. Neste estudo foram testadas linhagens de câncer de mama MCF-7, entre outros tipos tumorais, e células epiteliais renais HEK293T (não cancerosas). O tratamento com uma baixa concentração de Rsv (25 μM) aumentou significativamente a atividade da superóxido dismutase (SOD) em células MCF-7, mas não em células HEK293T. Nenhum efeito foi observado na atividade da catalase (CAT) e na glutationa peroxidase (GPX) após tratamento por Rsv em MCF-7. A expressão de SOD2 e a produção de H_2O_2 foram aumentadas por Rsv em células MCF-7, embora a expressão de SOD1, CAT e GPX1 não tenha sido afetada. A apoptose foi aumentada mediante tratamento com Rsv nas linhagens tumorais, mas não foi encontrada na linhagem não tumoral (Khan et al. 2013).

O efeito antiproliferativo do Rsv sobre câncer de mama também foi estudado na linhagem TN MDA-MB-231 (Chin et al. 2014). A exposição das células a 10 μM de Rsv por 4 h durante 06 dias inibiu a proliferação celular em mais de 60%, reforçando assim o efeito antitumoral em linhagens de câncer de mama.

O efeito do Rsv sobre as células de câncer de mama que superexpressam Her-2 foi investigado (Khan et al. 2014). A superexpressão de HER-2 nestas células induz uma alta expressão da enzima ácido graxo sintase (AGS) devido a alterações na via PI3-k/Akt. Como resultado, este estudo mostrou que o Rsv diminuiu a expressão da AGS e dos genes para HER-2 e induziu morte celular por apoptose em linhagens de câncer de mama humano SKBR-

3. Além disso, o Rsv também reduziu a atividade da via de sinalização PI3-K/Akt/mTOR por reduzir a fosforilação da Akt e aumentar a expressão da PTEN. Esses resultados sugerem que o Rsv alterou a progressão do ciclo celular e induziu morte celular via inibição da AGS em câncer de mama HER-2 positivo.

CONCLUSÃO

A revisão mostrou que o Rsv é uma molécula promissora para o tratamento do câncer de mama. Os estudos apresentados nesta revisão indicaram que o Rsv pode causar diminuição do tamanho do tumor de mama, induzir apoptose, parada no ciclo celular, entre outros efeitos, em modelos *in vitro* e *in vivo*. No entanto, é necessário reforçar estudos mais consistentes em modelos de animais, antes de transpor o uso do Rsv para humanos, pois, alguns dos estudos analisados indicam que o Rsv pode promover crescimento e formação do tumor mamário dependendo do tipo de célula, modelo tumoral, via de administração e outros fatores.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL BB, BHARDWAJ A, AGGARWAL RS, SEERAM NP, SHISHODIA S, TAKADA Y (2004) Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. Anticancer Res 24 (5A):2783-2840.

BHAT KP, LANTVIT D, CHRISTOV K, MEHTA RG, MOON RC, PEZZUTO JM (2001) Estrogenic and antiestrogenic properties of resveratrol in mammary tumor models. Cancer Res 61(20):7456-7463.

BOVE K, LINCOLN DW, TSAN MF (2002). Effect of resveratrol on growth of 4T1 breast cancer cells *in vitro* and *in vivo*. Biochem Biophys Res Commun 291(4):1001-1005.

CANCER GENOME ATLAS NETWORK. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours (2012) Nature 490:61–70.

CAREY LA, PEROU CM, LIVASY CA, DRESSLER LG, COWAN D, KARACA G, TROESTER MA, TSE CK, EDMISTON S, DEMING SL, GERADTS J, CHEANG MC, NIELSEN TO, MOORMAN PG, EARP HS, MILLIKAN RC (2006) Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. JAMA 295(21):2492–2502. https://doi.org/10.1001/jama.295.21.2492

CARTER LG, D'ORAZIO JA, PEARSON KJ (2014) Resveratrol and cancer: focus on *in vivo* evidence. Endocr Relat Cancer 21(3):R209-225. https://doi.org/10.1530/ERC-13-0171

CASTILLO-PICHARDO L, CUBANO LA, DHARMAWARDHANE S (2013) Dietary grape polyphenol resveratrol increases mammary tumor growth and metastasis in immunocompromised mice. BMC Complement Altern Med 13:6. https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-6

CHATTERJEE M, DAS S, JANARTHAN M, RAMACHANDRAN HK (2011) Role of 5-lipoxygenase in resveratrol mediated suppression of 7,12-dimethylbenz(α)anthracene-induced mammary carcinogenesis in rats. Eur J Pharmacol 668(1-2):99-106. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.06.039

CHIN YT, HSIEH MT, YANG SH, TSAI PW, WANG SH, WANG CC, LEE YS, CHENG GY, HUANGFU WC, LONDON D, TANG HY, FU E, YEN Y, LIU LF, LIN HY, DAVIS PJ (2014) Anti-proliferative and gene expression actions of resveratrol in breast cancer cells *in vitro*. Oncotarget 5(24):12891-12907. https://doi.org/10.18632/oncotarget.2632

DONNEZ D, JEANDET P, CLÉMENT C, COUROT E (2009) Bioproduction of resveratrol and stilbene derivatives by plant cells and microorganisms. Trends Biotechnol 27(12):706-713. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2009.09.005

FAN E, ZHANG K, ZHU M, WANG Q (2010) Obtaining resveratrol: from chemical synthesis to biotechnological production. Mini-Rev Org Chem 7:272-281. https://doi.org/10.2174/157019310792246454

FILOMENI G, GRAZIANI I, ROTILIO G (2007) trans-Resveratrol induces apoptosis in human breast cancer cells MCF-7 by the activation of MAP kinases pathways. Genes Nutr 2(3):295-305. https://doi.org/10.1007/s12263-007-0059-9

FUSTIER P, LE CORRE L, CHALABI N, VISSAC-SABATIER C, COMMUNAL Y, BIGNON YJ, BERNARD-GALLON DJ (2003). Resveratrol increases BRCA1 and BRCA2 mRNA expression in breast tumour cell lines. Br J Cancer 89(1):168-172. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600983

GARVIN S, OLLINGER K, DABROSIN C (2006). Resveratrol induces apoptosis and inhibits angiogenesis in human breast cancer xenografts *in vivo*. Cancer Lett 231(1):113-122. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.01.031

GONZÁLEZ-BARRIO R, BELTRÁN D, CANTOS E, GIL MI, ESPIN JC, TOMÁS-BARBERÁN FA (2006). Comparison of ozone and UV-C treatments on the postharvest stilbenoid monomer, dimer, and trimer induction in var. 'Superior' white table grapes. J Agric Food Chem 54(12):4222-4228. https://doi.org/10.1021/jf060160f

GOMEZ LS, ZANCAN P, MARCONDES MC, RAMOS-SANTOS L, Meyer-Fernandes JR, Sola-Penna M, Da Silva D (2013). Resveratrol decreases breast cancer cell viability and glucose metabolism by inhibiting 6-phosphofructo-1-kinase. Biochimie 95(6):1336-1343. https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.02.013

GUDAS JM, NGUYEN H, LI T, COWAN KH (1995). Hormone-dependent regulation of BRCA1 in human breast cancer cells. *Cancer Res.* 55(20): 4561-4565.

HAN G, XIA J, GAO J, INAGAKI Y, TANG W, KOKUDO N (2015). Anti-tumor effects and cellular mechanisms of resveratrol. Drug Discov Ther 9(1):1-12. https://doi.org/10.5582/ddt.2015.01007

HARIKUMAR KB, AGGARWAL BB (2008) Resveratrol: A multitargeted agent for age-associated chronic diseases. Cell Cycle 7(8):1020-1035. https://doi.org/10.4161/cc.7.8.5740

HUANG ML, ROSE S, YANG WT (2015) Breast cancer screening: meeting the challenges of today and exploring

the technologies of tomorrow. Semin Roentgenol 50(2):88-100. https://doi.org/10.1053/j.ro.2014.10.004

INCA 2015. Estimativa 2016/2017. Disponível em http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/por-tipos.asp. Acesso em: 15 dez 2015.

JANG M, CAI L, UDEANI GO, SLOWING KV, THOMAS CF, BEECHER CW, FONG HH, FARNSWORTH NR, KINGHORN AD, MEHTA RG, MOON RC, PEZZUTO JM (1997). Cancer chemopreventative activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. Science 275(5297):218-220.

JEANDET P, DOUILLET-BREUIL AC, BESSIS R, DEBORD S, SBAGHI M, ADRIAN M (2002). Phytoalexins from the Vitaceae: biosynthesis, phytoalexin gene expression in transgenic plants, antifungal activity, and metabolism. J Agric Food Chem 50(10):2731-2741.

KHAN A, ALJARBOU AN, ALDEBASI YH, FAISAL SM, KHAN MA (2014). Resveratrol suppresses the proliferation of breast cancer cells by inhibiting fatty acid synthase signaling pathway. Cancer Epidemiol 38(6):765-772. https://doi.org/10.1016/j.canep.2014.09.006

KHAN MA, CHEN HC, WAN XX, TANIA M, XU AH, CHEN FZ, ZHANG DZ (2013) Regulatory effects of resveratrol on antioxidant enzymes: a mechanism of growth inhibition and apoptosis induction in cancer cells. Mol Cells 35(3):219-225. https://doi.org/10.1007/s10059-013-2259-z

KULKARNI SS, CANTÓ C (2015). The molecular targets of resveratrol. Biochem Biophys Acta 1852(06):1114-1123. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.10.005

LEE HS, HA AW, KIM WK (2012) Effect of resveratrol on the metastasis of 4T1 mouse breast cancer cells *in vitro* and *in vivo*. Nutr Res Pract 6(4):294-300. https://doi.org/10.4162/nrp.2012.6.4.294

MOOK OR, FREDERIKS WM, VAN NOORDEN CJ (2004) The role of gelatinases in colorectal cancer progression and metastasis. Biochim Biophys Acta 1705(2):69-89.

PARK E, PEZZUTO JM (2015) The pharmacology of resveratrol in animals and humans. Biochem Biophys Acta 1852(06):1071-1113. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.01.014

PEROU CM, SORLIE T, EISEN MB, VAN DE RIJN M, JEFFREY SS, REES CA, POLLACK JR, ROSS DT, JOHNSEN H, AKSLEN LA, FLUGE O, PERGAMENSCHIKOV A, WILLIAMS C, ZHU SX, LONNING PE, BORRESEN-DALE AL, BROWN PO, BOTSTEIN D (2000). Molecular portraits of human breast tumours. Nature 406 (6797):747–752.

PROVINCIALI M, RE F, DONNINI A, ORLANDO F, BARTOZZI B, DI STASIO G, SMORLESI A (2005) Effect of resveratrol on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. Int. J. Cancer 115(1):36-45. https://doi.org/10.1002/ijc.20874

RASKIN I, RIBNICKY DM, KOMARNYTSKY S, ILIC N, POULEV A, BORISJUK N, BRINKER A, MORENO DA, RIPOLL C, YAKOBY N, O'NEAL JM, CORNWELL T, PASTOR I, FRIDLENDER B (2002) Plants and human health in the twenty-first century. Trends Biotechnol 20(12):522-531.

RUDOLF JR, RESURRECCION AV (2005) Elicitation of resveratrol in peanut kernels by application of abiotic stresses. J Agric Food Chem 53(26):10186-10192. https://doi.org/10.1021/jf0506737

SAREEN D, DARJATMOKO SR, ALBERT DM, POLANS AS (2007). Mitochondria, calcium, and calpain are key mediators of resveratrol-induced apoptosis in breast cancer. Mol Pharmacol 72(6):1466-1475. https://doi.org/10.1124/mol.107.039040

SATO M, PEI RJ, YURI T, DANBARA N, NAKANE Y, TSUBURA A (2003). Prepubertal resveratrol exposure accelerates N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinoma in female Sprague-Dawley rats. Cancer Lett 202(2):137-145.

SCARLATTI F, MAFFEI R, BEAU I, CODOGNO P, GHIDONI R (2008). Role of non-canonical Beclin 1-independent autophagy in cell death induced by resveratrol in human breast cancer cells. Cell Death Dis 15(8):1318-1329. https://doi.org/10.1038/cdd.2008.51

SORLIE T, PEROU CM, TIBSHIRANI R, AAS T, GEISLER S, JOHNSEN H, HASTIE T, EISEN MB, VAN DE RIJN M, JEFFREY SS, THORSEN T, QUIST H, MATESE JC, BROWN PO, BOTSTEIN D, LONNING PE, BORRESEN-DALE AL (2001). Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA 98(19):10869–10874.

STROHL WR (2000) The role of natural products in a modern drug discovery program. Drug Discov Today 5(2): 39-41.

WHITSETT T, CARPENTER M, LAMARTINIERE CA (2006). Resveratrol, but not EGCG, in the diet suppresses DMBA-induced mammary cancer in rats. J. Carcinog. 5:15. https://doi.org/10.1186/1477-3163-5-15