

A contribuição da curcumina para a busca de moléculas contra o câncer: de uma especiaria, a cura de malignidades

Dinis Caina Kandjamba
Bianca Del Bianco Sahn
Leticia Veras Costa Lotufo
Luis Octavio Regasini

Como citar: KANDJAMBA, Dinis Caina; SAHM, Bianca Del Bianco; LOTUFO, Leticia Veras Costa; REGASINI, Luis Octavio. A contribuição da curcumina para a busca de moléculas contra o câncer: de uma especiaria, a cura de malignidades *In:* VALENTIM, Marta Lígia Pomim; CASTRO, Rosane Michelli de; DANIEL, Niembo Maria; MANUEL, Damião de Almeida (org.).

Construindo ciência em cooperação internacional

acadêmico-científica: Brasil e Angola. Marília: Oficina Universitária; São Paulo: Cultura Acadêmica, 2025. p.251-261. DOI:

<https://doi.org/10.36311/2025.978-65-5954-570-4.p251-261>



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-No comercial-Sin derivados 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

A CONTRIBUIÇÃO DA CURCUMINA PARA A BUSCA DE MOLÉCULAS CONTRA O CÂNCER: DE UMA ESPECIARIA, A CURA DE MALIGNIDADES

Dinis Caina Kandjamba

Bianca Del Bianco Sahm

Leticia Veras Costa Lotufo

Luis Octavio Regasini

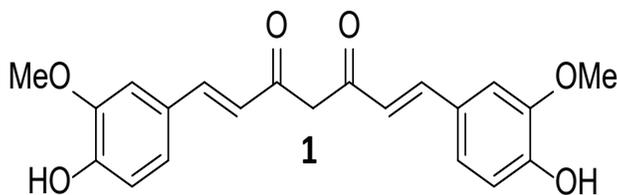
1 INTRODUÇÃO

Curcuma longa (Zingiberaceae) é uma planta de uso medicinal e culinário em boa parte do mundo. Seus rizomas são empregados como uma especiaria, popularmente conhecida como “açafraão-da-terra” (Brasil), “açafraão-da-Índia” (Angola), “turmeric” (Inglaterra), “cúrcuma” (Portugal), “cúrcuma di levante” (Itália), “safran des indes” (França) e “kurkuma” (Alemanha). Os rizomas pulverizados de *C. longa* forma um condimento que confere sabor levemente apimentado e coloração amarelada intensa aos alimentos. Os rizomas de *C. longa* apresentam propriedades medicinais com grande potencial para aplicação de diversas especialidades médicas. Na medicina tradicional indiana e chinesa, essa especiaria tem sido empregada no tratamento e distúrbios hepáticos, doenças reumáticas e infecções cutâneas (Hewlings; Kalman 2017; Kunnumakkara *et al.*, 2017). Os principais constituintes químicos dos rizomas de *C. longa* incluem sesquiterpenos voláteis, tais como: turmerona (31%), curlona (10%) e curcufenol

(11%), bem como curcuminoides, incluindo curcumina (77%), desmetoxicurcumina (17%) e bidesmetoxicurcumina (3%) (Li *et al.*, 2009).

A curcumina (**1**), como constituinte majoritário dos rizomas de *C. longa*, foi isolada primeiramente em 1815 e sua estrutura molecular completamente elucidada em 1910 (Figura 1). Quimicamente é caracterizada por dois anéis guaiacólicos espaçados por uma ponte β -dicetônica *bis*- α - β -insaturada, com um sistema de elétrons π ressonantes, capazes de absorver luz visível, conferindo sua habilidade de pigmentar (Jackson; Menke, 1881-1882; Milobedeska; Kosnatecki; Lampe, 1910). A principal atenção farmacológica para a curcumina deve-se aos seus efeitos pleiotrópicos, devido sua capacidade de regular diversas vias de sinalização celular, resultando em um amplo espectro de atividades biológicas, principalmente efeito contra tumores (Wang *et al.*, 2015; Luhtra; Lal, 2016).

Figura 1: Estrutura química da curcumina (**1**)



Fonte: Elaboração própria (2022).

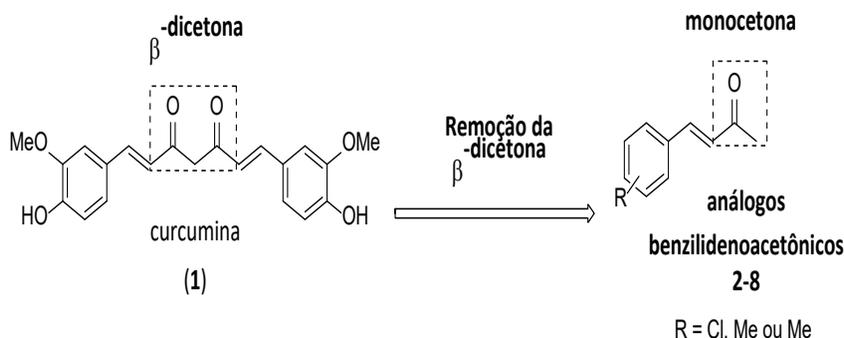
Apesar dos promissores efeitos terapêuticos, a curcumina apresenta baixa solubilidade em água, baixa absorção intestinal e intenso metabolismo de primeira passagem, dificultando seu emprego clínico como fitofármaco. Além dessas limitações farmacológicas, a curcumina exhibe instabilidade química e fotoquímica. Parte desses problemas está relacionada a reatividade química e metabólica da subunidade β -dicetônica (Anand *et al.*, 2007; Nelson *et al.*, 2017; Sharma; Gescher; Steward, 2005; Todén; Goel, 2017).

Nesse contexto, o Laboratório de Antibióticos e Quimioterápicos do IBILCE, Unesp - Campus São José do Rio Preto vem propondo novas

moléculas, as quais sejam hábeis para contornar as limitações da químico-biológicas da curcumina, obtendo grande êxito na transposição dessas barreiras (Anselmo *et al.*, 2021; Lima *et al.*, 2018; Morão *et al.*, 2019; Silva *et al.*, 2018; Polaquini *et al.*, 2021).

Dessa maneira, o presente estudo propôs o desenho de moléculas com estrutura inspirada na curcumina, contudo sem a presença da subunidade β -dicetônica, culminando em sete análogos com o esqueleto do tipo benzilidenoacetônico (monocetônico), potencialmente mais estáveis (Figura 2). Após o desenho molecular, buscou-se a síntese dessas substâncias e avaliação de sua atividade *in vitro* contra células tumorais.

Figura 2: Desenho dos análogos benzilidenoacetônicos (monocetônicos) com estruturas inspiradas na curcumina (β -dicetônica)



Fonte: Elaboração própria (2022).

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 QUÍMICA

Os reagentes, cromatoplasas e gel de sílica foram adquiridos da Merck®. Os solventes foram adquiridos da Synth®. As substâncias **2-8** foram sintetizadas por meio da reação de condensação aldólica, sob catálise básica (Lima *et al.*, 2018). Uma alíquota de 5 mmol dos respectivos benzaldeídos foram solubilizados em 15 mL de acetona. À essa solução, foi adicionado hidróxido de sódio (3 mmol) dissolvidos em 15 mL de acetona. O meio reacional foi mantido à temperatura ambiente sob agitação

magnética. A conversão dos reagentes foi monitorada por cromatografia em camada delgada, sendo as cromatoplasmas reveladas por inspeção física (254 e 365 nm) e anisaldeído sulfúrico (Merck®). O meio reacional foi vertido em gelo obtido de água deionizada após 0,5-4 h, dependendo do tempo de conversão apreciável. O produto bruto foi submetido à extração líquido-líquido com acetato de etila como contra fase. A fase orgânica foi evaporada em evaporador rotativo. O material seco foi submetido à cromatografia em coluna de gel de sílica eluída com misturas de hexano e acetato de etila (fase móvel), permitindo a purificação das substâncias 2-8. A estrutura química das substâncias foi confirmada por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H), por meio da solubilização das amostras em clorofórmio deuterado (Merck®) (CDCl_3). As análises de RMN de ^1H foram, gentilmente, realizadas no Centro Multiusuário de Inovação Biomolecular (CMIB) do IBILCE, Unesp – São José do Rio Preto, utilizando espectrômetro Bruker Avance III (600 MHz).

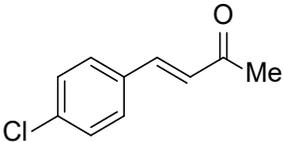
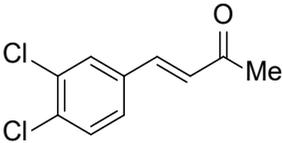
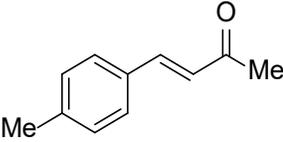
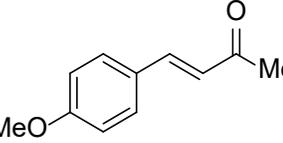
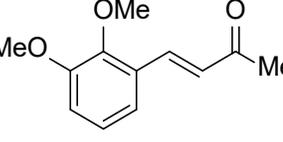
2.2 BIOLOGIA

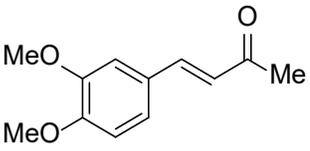
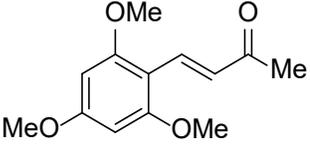
A atividade antitumoral das substâncias foi avaliada segundo o protocolo com o revelador colorimétrico MTT (Merck®) (Moura *et al.*, 2018). As células de carcinoma de cólon humano HCT 116 foram adquiridas da American Type Culture Collection (ATCC, CCL-247). Foram plaqueadas 6×10^4 células por poço, em placas de 96 poços (5×10^4 células/mL em 200 μL de meio RPMI 1640). Após 24 horas, as substâncias foram adicionadas em concentrações 5 μM e 50 μM , cada concentração em duplicata, e incubadas por 72 h. Doxorubicina (Merck®) e DMSO (Merck®) foram utilizados como controle positivo e controle negativo, respectivamente. Após 72 h de incubação, o sobrenadante foi substituído por meio de cultura contendo MTT (0,5 mg/mL). Seguidas 3 h, o sobrenadante foi removido, e após secagem da placa, o precipitado contendo formazana foi dissolvido em 150 μL de DMSO e a absorbância foi medida a 570 nm. O percentual de inibição do crescimento celular e respectivo desvio padrão para cada substância foi determinada por análise no software GraphPad Prim v5.0.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os procedimentos químicos permitiram a obtenção de sete substâncias da classe das benzilidenoacetonas (**2-8**), as quais possuem substituição por cloro (**2 e 3**), metila (**4**) e metoxila (**5-8**) (Quadro 1). Apesar do uso de separação por cromatografia em coluna, os rendimentos de reação foram satisfatórios, variando de 68% a 89%, destacando-se a obtenção de **5** que exibiu 89% de rendimento.

Quadro 1: Dados químicos das benzilidenoacetonas 2–8

Código da Substância	Estrutura	Nome trivial	Rendimento (%)
2		4 - clorobenzilidenoacetona	82
3		3,4 - diclorobenzilidenoacetona	84
4		4 - metilbenzilidenoacetona	86
5		4 - metoxibenzilidenoacetona	89
6		2,3 - dimetoxibenzilidenoacetona	68

7		3,4 - dimetoxibenzilidenoacetona	72
8		2,4,6 - trimetoxibenzilidenoacetona	86

Fonte: Elaboração própria (2022).

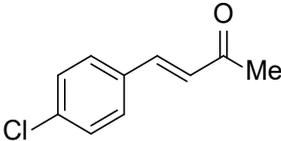
O câncer é definido como uma proliferação celular anormal, com elevado desenvolvimento e que não responde aos sinais de controle de divisão e morte celular. Esta proliferação descontrolada resulta de várias mutações no DNA das células, acarretando alterações de genes, que são responsáveis por codificarem mecanismos de bloqueio da divisão celular. Desta forma, estas células mutadas podem invadir os tecidos próximos ou distantes e até se dispersar para outros órgãos, desenvolvendo tumores secundários (Alberts *et al.*, 2017; OPAS, 2019; Tewari; Rawat; Singh, 2019).

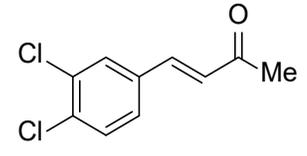
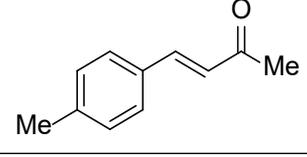
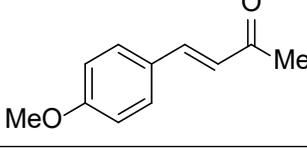
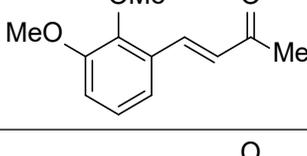
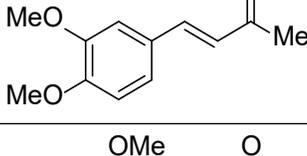
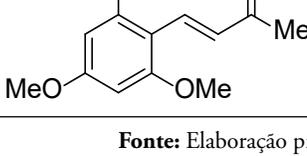
Esta doença é a segunda principal causa de morte no mundo, sendo considerada como um grande problema de saúde pública, gerando um alto e significativo impacto econômico (OPAS, 2019). De acordo com as últimas estimativas de incidência e mortalidade divulgadas pela GLOBOCAN, o câncer aumentou para 18,1 milhões de novos casos e 9,6 milhões de mortes em 2018, respectivamente. Os tipos mais comuns são o câncer de pulmão, mama, colorretal, próstata, câncer de pele não-melanoma e estômago. Os tipos que causam mais mortes são o câncer de pulmão, colorretal, estômago, fígado e mama (GLOBOCAN-IARC, 2019; OPAS, 2019).

Todas as substâncias foram testadas contra as células humanas de carcinoma de cólon nas concentrações de 5 μM e 50 μM (Quadro 2). Na menor concentração, todas as substâncias foram fracamente ativas, não havendo substância capaz de inibir o crescimento celular ao menos em 50%.

Na maior concentração, a substância **3** foi capaz de inibir o crescimento celular em 100% ($\pm 0,7\%$), sendo considerada uma substância promissora. A comparação entre os dados de inibição do crescimento celular em 5 e 50 μM e as características estruturais das benzilidenoacetonas permitiram algumas inferências acerca da relação entre estrutura química e atividade anticâncer. A comparação da inibição promovida por **2** e **3** indicou que o aumento do número de átomos de cloro promoveu um aumento na bioatividade. As substâncias **4** e **5** possuem um grupo metila (Me) e metoxila (OMe) *para*-posicionados no anel aromático, respectivamente. A maior atividade antitumoral *in vitro* de **5** acompanha uma eletrodoação mais efetiva promovido pelo grupo metoxila, o qual doa elétrons por efeito mesomérico, enquanto a metila de **4** promove uma eletrodoação mais fraca ocasionada pelo efeito indutivo. Também, o número de metoxilas foi importante para a ação biológica, sendo que a substância trimetoxilada (**8**) foi menos ativa que as substâncias dimetoxiladas (**6** e **7**), que por sua vez menos ativas que a substância monometoxilada (**5**). Desse modo, sugere-se a seguinte ordem decrescente de potência antitumoral segundo o número de metoxilas: mono-OMe > di-OMe > tri-OMe. Contudo, as duas substâncias dimetoxiladas não apresentaram diferenças significativas na bioatividade entre si, sugerindo que a posição dos grupos metoxilas não é crucial para a inibição do crescimento das células HCT 116.

Quadro 2: Atividade antitumoral *in vitro* das substâncias 2–8

Código da Substância	Estrutura	Porcentagem de inibição \pm erro padrão (5 μM)	Porcentagem de inibição \pm erro padrão (50 μM)
2		12,6 \pm 3,4	43,7 \pm 5,7

3		36,4 ± 4,6	100 ± 0,7
4		5,4 ± 3,6	19,2 ± 3,0
5		12,2 ± 3,7	45,3 ± 3,0
6		15,7 ± 4,6	33,3 ± 3,1
7		7,01 ± 2,1	34,5 ± 0,8
8		6,1 ± 1,3	23,1 ± 1,9

Fonte: Elaboração própria (2022).

4 CONCLUSÃO

O presente trabalho utilizou as propriedades químico-biológicas da curcumina, principal pigmento do “açafão-da-terra” (Brasil) ou “açafão-das-Índias” (Angola), para descobrir substâncias com atividade antitumoral *in vitro*, corroborando o desenho e síntese planejados. A síntese das benzilidenoacetonas **2–8** foram satisfatórias com rendimentos 68–89%. A

ação antitumoral promissora foi detectada para a substância **3**, que foi capaz de inibir o crescimento das células HCT 116 em 100% quando avaliada a 50 μ M. Dessa forma, essa contribuição científica reforça a relevância farmacológica de produtos naturais provenientes de fontes milenarmente utilizadas, abrindo novas vias para estudos de grande aplicação científica, bem como de grande impacto na sociedade. Ainda, salienta-se que estudos *in vivo* com **3** devem ser realizados na geração de dados de sua eficácia e segurança.

5 AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer ao apoio científico e financeiro de instituições em Angola e no Brasil, incluindo Instituto Nacional de Gestão de Bolsas de Estudo (INAGBE), Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp) em especial à Pró-Reitoria de Pós-Graduação (PROPG), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, Processos: 2014/18330-0; 2014/50926-0 e 2018/15083-2), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Processos: 471129/2013-5; 306251/2016-7; 429322/2018-6 e 309957/2019-2), Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Biodiversidade e Produtos Naturais (INCT- BioNat) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERÊNCIAS

- ALBERTS, B. *et al.* *Biologia molecular da célula*. 6.ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- ANAND, P. *et al.* Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Molecular Pharmaceutics*, Washington, v.4, n.6, p.807, 2007.
- ANSELMO, D. B. *et al.* Curcumin-cinnamaldehyde hybrids as antiproliferative agents against women's cancer cells. *Medicinal Chemistry Research*, Cham, v.30, p.2007, 2021.
- GLOBOCAN–IARC. *Brazil*. 2019. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheets.pdf>. Acesso em: 4 dez. 2019.
- HEWLINGS, S.; KALMAN, D. Curcumin: A review of its effects on human health. *Foods*, Basel, v.6, n.10, p.92, 2017.

- JACKSON, C. L.; MENKE, A. E. On certain substances obtained from turmeric – I. Curcumin. *Proceedings of the American Academy of Arts and Sciences*, Cambridge, v.17, p.110-124, June 1881-1882. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/25138646?seq=1>. Acesso em: 4 dez. 2019.
- KUNNUMAKKARA, A. B. *et al.* Curcumin, the golden nutraceutical: Multitargeting for multiple chronic diseases. *British Journal of Pharmacology*, Oxford, v.174, n.11, p.1325, 2017.
- LI, W. *et al.* Structure elucidation and NMR assignments for curcuminoids from the rhizomes of *Curcuma longa*. *Magnetic Resonance in Chemistry*, Oxford, v.47, n.10, p.902, 2009.
- LIMA, F. T. *et al.* The curcumin analog CH-5 exerts anticancer effects in human osteosarcoma cells via modulation of transcription factors p53/sp1. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v.19, n.7, p.1909, 2018.
- LUTHRA, P. M.; LAL, N. Prospective of curcumin, a pleiotropic signalling molecule from *Curcuma longa* in the treatment of glioblastoma. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Issy les Moulineaux Cedex, v.109, n.109, p.23, 2016.
- MILOBEDESKA, J.; KOSNATECKI, V.; LAMPE, V. Zur Kenntnis des Curcumins. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, Weinheim, v.43, n.2, p.2163, 1910.
- MORÃO, L. G. *et al.* A simplified curcumin targets the membrane of *Bacillus subtilis*. *Microbiology Open*, Oxford v.8, e683, 2019.
- MOURA, A. F. *et al.* *In vitro* antitumor effect of a lignan isolated from *Combretum fruticosum*, trachelogenin, in HCT-116 human colon cancer cells. *Toxicology In Vitro*, Oxford, v.47, p.129, 2018.
- NELSON, K. M. *et al.* The essential medicinal chemistry of curcumin: miniperspective. *Journal of Medicinal Chemistry*, Issy les Moulineaux Cedex, v.60, n.5, p.1620, 2017.
- OPAS BRASIL. *Folha informativa: câncer*. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=839. Acesso em: 11 dez. 2019.
- POLAQUINI, C. R. *et al.* Antibacterial activity of a new monocarbonyl analog of curcumin MAC 4 is associated with divisome disruption. *Bioorganic Chemistry*, Maryland Heights, v.109, 104668, 2021.
- SHARMA, R. A.; GESCHER, A. J.; STEWARD, W. P. Curcumin: The story so far. *European Journal of Cancer*, Oxford, v.41, n.13, p.1955, 2005.
- SILVA, G. *et al.* Curcumin analog CH-5 supresses the proliferation, migration and invasion of the human gastric cancer cell line HGC-27. *Molecules*, Basel, v.23, n.2, p.279, 2018.

TEWARI, D.; RAWAT, P.; SINGH, P. K. Adverse drug reactions of anticancer drugs derived from natural sources. *Food and Chemical Toxicology*, Oxford, v.123, p.522, 2019.

TODEN, S.; GOEL, A. The holy grail of curcumin and its efficacy in various diseases: Is bioavailability truly a big concern? *Journal of Restorative Medicine*, Montpellier, v.6, n.1, p.27, 2017.

WANG, Z. *et al.* Tuning the architecture of polymeric conjugate to mediate intracellular delivery of pleiotropic curcumin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Amsterdam, v.90, p.53, 2015.