

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**PERSPECTIVAS PARA A QUIMIOPREVENÇÃO DO CARCINOMA
HEPATOCELULAR COM A CURCUMINA: DOS ALIMENTOS AOS SISTEMAS DE
CARREAMENTO DE FÁRMACOS**

Thauane Almeida dos Santos

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientador:
Dr. Renato Heidor

São Paulo

2023

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas.....	1
RESUMO.....	5
ABSTRACT	7
1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVO.....	14
3. MATERIAL E MÉTODOS	14
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	15
4.1 Atuação da curcumina contra os fatores etiológicos do HCC.....	22
4.2 Atuação antioxidante da curcumina na carcinogênese	28
4.3 Atuação anti-inflamatória da curcumina na carcinogênese	31
4.4 Atuação da curcumina na angiogênese e metástase	34
4.5 Morte celular induzida por curcumina na carcinogênese	39
4.6 Biodisponibilidade, absorção e segurança da curcumina na quimioprevenção do câncer	40
4.7 Análogos, modificações moleculares, sistemas carreadores e perspectivas para a curcumina na quimioprevenção do câncer	44
5. CONCLUSÃO.....	48
6. REFERÊNCIAS.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS

5-FU	5-Fluoruracila
AFB1	Aflatoxina B1
AFBO	AFB1-8,9-epóxido
AICAR	<i>5-aminoimidazole-4-carboxamide ribofuranoside</i>
AKT	<i>Protein kinase B</i>
AMPK	<i>Adenosine monophosphate-activated protein kinase</i>
ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>
c-SRC	<i>Proto-oncogene c-SRC</i>
C0818	cloridrato de 3,5-(E)-bis(3-metoxi-4-hidroxibenzal)-4-piperidinona
CBAAs	Compostos bioativos de alimentos
CLL	<i>Curcuma longa</i> Linn
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
CRC	<i>Colon and rectal cancer</i>
CRP	<i>C-reactive protein</i>
CurDD	Dietildissuccinato de curcumina
CYP450	Citocromo P450
DDS-PEG	1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[maleimida (polietilenoglicol)-2000
DL	<i>Dalton's lymphoma</i>

DNA	Ácido desoxirribonucleico
EMT	<i>Epithelial-mesenchymal transition</i>
ERO	Espécies reativas de oxigênio
ESR	<i>Elevated erythrocyte sedimentation rate</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FOLFOX	Ácido fólico + 5-fluorouracil + oxaliplatina
GEM	Gencitabina
GPx	<i>Glutathione peroxidase</i>
GSDM	Família de gasdermina
GSDMD	Gasdermina D
GSDME	Gasdermina E
GSH	Glutationa reduzida
GST	Glutationa S transferase
HBsAG	Antígeno de superfície da Hepatite B
HBV	<i>Hepatitis B virus</i>
HBx	<i>Hepatitis B virus X protein</i>
HCC	<i>Hepatocellular carcinoma</i>
HES	Hidroxietilamido
HIF-1 α	<i>Hypoxia-inducible factor 1-alpha</i>
HMGB1	<i>High-Mobility Group Box 1</i>

HSCs	<i>Hematopoietic stem cells</i>
HZC	Hidrazinocurcumina
IC ₅₀	<i>Half maximal inhibitory concentration</i>
IκBα	<i>Inhibitor of nuclear factor kappa B</i>
IL-6	Interleucina-6
LKB1	<i>Liver kinase B1</i>
MDA	Malondialdeído
MMP	Metaloproteinases da matriz
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
NADPH	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen</i>
NAFLD	<i>Nonalcoholic Fatty Liver Disease</i>
NASH	<i>Nonalcoholic Steatohepatitis</i>
NF-κB	<i>Factor nuclear kappa B</i>
NIH	<i>National Cancer Institute</i>
NNMT	Nicotinamida NA-metiltransferase
NRF2	<i>Nuclear factor erythroid 2–related factor 2</i>
NTCP	<i>Sodium taurocholate cotransporting polypeptide</i>
PI3K	<i>Phosphoinositide 3-kinases</i>
PK/PD	<i>Pharmacokinetic-Pharmacodynamic</i>
PPAR- γ	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma</i>

RNA	Ácido ribonucleico
SDF-1	<i>Stromal cell-derived factor 1</i>
SREBP-1	<i>Sterol regulatory element-binding protein-1</i>
STAT3	<i>Signal transducer and activator of transcription 3</i>
TGF α	<i>Tumor necrosis factor-alpha</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
Wnt	<i>Wingless-related integration site</i>

RESUMO

SANTOS, T. A. **Perspectivas para a quimioprevenção do carcinoma hepatocelular com a curcumina: dos alimentos aos sistemas de carregamento de fármacos**. 2023. 63. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Palavras-chave: Curcumina, hepatocarcinoma, quimioprevenção, sistemas carreadores.

INTRODUÇÃO: O câncer é um grande desafio de saúde pública. Neoplasias malignas hepáticas, e sua manifestação mais comum, o carcinoma hepatocelular (HCC), representam o sétimo tipo mais diagnosticado em todo o mundo e o terceiro mais mortal entre todos os tipos de câncer. É uma doença silenciosa e agressiva, com altas taxas de diagnóstico tardio que limitam as opções terapêuticas. Apesar de existir algumas abordagens terapêuticas para o tratamento de HCC, os métodos empregados apresentam importantes limitações que envolvem o estadiamento da doença e a acessibilidade financeira ao tratamento. Além de apresentar altas taxas de recidivas tumorais. Nesse sentido, estratégias seguras e acessíveis visando o controle e prevenção do HCC se fazem necessárias. A quimioprevenção do câncer utilizando compostos bioativos dos alimentos é uma abordagem inovadora para controlar e intervir nas diferentes fases da carcinogênese, além de ser acessível para o público alvo. A curcumina, polifenol extraído dos rizomas de *Curcuma longa*, tem sido amplamente investigada como agente quimiopreventivo devido a seus múltiplos efeitos biológicos, com ação comprovada contra neoplasias como câncer gástrico, hepático e colorretal. Entretanto, apesar do promissor perfil terapêutico, a curcumina apresenta um desfavorável perfil farmacocinético, como baixa solubilidade, altas taxas de metabolização e baixa disponibilidade, que compromete seu efeito quimiopreventivo contra o HCC. Dessa forma, a busca por estratégias para superar a barreira farmacocinética também se fazem necessárias. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa de 35 artigos originais publicados nos últimos 16 anos, na língua inglesa e portuguesa, que traziam informações relevantes sobre o efeito da curcumina em modelos cancerígenos, não se limitando ao HCC. Os resultados foram organizados em 3 tabelas de acordo com o propósito dos estudos: estudos pré-clínicos, estudos clínicos e abordagens para melhorar o perfil farmacocinético da curcumina. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Foram observados os efeitos da curcumina contra os fatores etiológicos do HCC, como infecção por vírus da hepatite B e exposição à aflatoxinas, demonstrando que o polifenol é capaz de intervir na fase inicial da carcinogênese. Além disso, mecanismos da curcumina contra o ambiente oxidativo, inflamação, proliferação, migração e indução de morte celular também estão envolvidos no controle da promoção e progressão do câncer. Os efeitos biológicos da curcumina são afetados no organismo humano devido a seu desfavorável perfil farmacocinético. A busca por estratégias para resolver este problema envolve a utilização de latenciação, nanotecnologia e desenvolvimento de análogos e derivados de curcumina, que podem potencializar os efeitos da curcumina ao superar a barreira farmacocinética. Além disso, a curcumina apresenta efeitos sinérgicos quando combinada a quimioterápicos e nutracêuticos, como resveratrol. **CONCLUSÃO:** A curcumina modula diversas vias relacionadas ao desenvolvimento e estabelecimento do HCC, tornando-a um promissor agente quimiopreventivo. Suas

características farmacocinéticas podem ser superadas com a utilização de tecnologias, como nanopartículas. A utilização de nanopartículas carregadas com curcumina e resveratrol pode ser uma abordagem viável e segura para potencializar o efeito quimiopreventivo. Apesar do promissor efeito terapêutico da curcumina, mais estudos são necessários para avaliar a eficácia e segurança do quimiopreventivo.

ABSTRACT

SANTOS, T. A. **Perspectives on hepatocellular carcinoma chemoprevention with curcumin: from food to drug delivery systems**. 2023. 63. f. Pharmacy-Biochemistry Course Completion Work – Faculty of Pharmaceutical Sciences – University of São Paulo, São Paulo, 2023.

Keywords: Curcumin, Hepatocellular carcinoma, Chemoprevention, Drug delivery systems.

INTRODUCTION: Cancer is a major public health challenge. Malignant hepatic neoplasms, with their most common manifestation being hepatocellular carcinoma (HCC), rank as the seventh most diagnosed type worldwide and the third deadliest among all cancer types. It is a silent and aggressive disease, often diagnosed at advanced stages, limiting therapeutic options. While there are some therapeutic approaches for HCC, they come with significant limitations related to disease staging and financial accessibility to treatment, along with high rates of tumor recurrence. Hence, safe and accessible strategies for HCC control and prevention are imperative. Cancer chemoprevention using bioactive compounds from food is an innovative approach to intervene in different stages of carcinogenesis and is accessible to the target population. Curcumin, a polyphenol extracted from the rhizomes of *Curcuma longa*, has been extensively investigated as a chemopreventive agent due to its multiple biological effects, with proven action against neoplasms such as gastric, hepatic, and colorectal cancers. However, despite its promising therapeutic profile, curcumin exhibits an unfavorable pharmacokinetic profile, including low solubility, high metabolism rates, and low bioavailability, which hampers its chemopreventive effect against HCC. Therefore, the pursuit of strategies to overcome this pharmacokinetic barrier is also crucial.

MATERIALS AND METHODS: A narrative literature review of 35 original articles published in the last 16 years, in both English and Portuguese, was conducted. These articles provided relevant information regarding the effect of curcumin on cancer models, not limited to HCC. The results were organized into three tables based on the study purposes: preclinical studies, clinical studies, and approaches to enhance the pharmacokinetic profile of curcumin.

RESULTS AND DISCUSSION: The effects of curcumin against etiological factors of HCC, such as HBV infection and aflatoxin exposure, were observed through antioxidant and anti-inflammatory mechanisms, demonstrating the polyphenol's ability to intervene in the early phase of carcinogenesis. Furthermore, curcumin's mechanisms against oxidative stress, inflammation, proliferation, migration, and induction of cell death are also involved in controlling cancer promotion and progression. The biological effects of curcumin in the human body are affected by its unfavorable pharmacokinetic profile. Strategies to address this issue involve the use of prodrug forms, nanotechnology, and the development of curcumin analogs and derivatives, which have the potential to enhance curcumin's effects by overcoming the pharmacokinetic barrier. Additionally, curcumin exhibits synergistic effects when combined with chemotherapeutic agents and nutraceuticals, such as resveratrol.

CONCLUSION: Curcumin modulates various pathways related to the development and establishment of HCC, making it a

promessinha chemopreventive agent. Its pharmacokinetic characteristics can be overcome through the use of technologies like nanoparticles. Utilizing nanoparticles loaded with curcumin and resveratrol may be a viable and safe approach to enhance the chemopreventive effect. Despite the promising therapeutic effect of curcumin, further studies are needed to evaluate its efficacy and safety as a chemopreventive agent.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é considerado um grande desafio de saúde pública. Estima-se que fatores genéticos são os responsáveis por cerca de 5% a 10% de todos os cânceres humanos, enquanto o estilo de vida desempenha um papel decisivo para o desenvolvimento da doença (PREETHA et al., 2008).

O carcinoma hepatocelular, ou hepatocarcinoma (HCC), é a neoplasia maligna de fígado mais comum. Esse câncer é o sétimo tipo mais diagnosticado em todo o mundo e o terceiro com maior mortalidade entre todos os tipos de neoplasias, sendo responsável por mais de 700.000 mortes anualmente (SIEGEL et al., 2021). A incidência do HCC no mundo é heterogênea, sendo estimado que 72% dos casos ocorram na Ásia, 10% na Europa, 7,8% na África, 5,1% na América do Norte, 4,6% na América Latina e 0,5% na Oceania (SINGAL et al., 2020).

O HCC é a manifestação mais comum de câncer hepático e representa cerca de 90% dos casos. Essa neoplasia está, geralmente, associada a doenças crônicas hepáticas subjacentes e se desenvolve principalmente em pacientes com cirrose, independente da etiologia (LLOVET et al., 2021). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do HCC compreendem infecções crônicas por vírus da hepatite B e hepatite C, exposição à aflatoxina na dieta, consumo excessivo de bebidas alcoólicas, tabagismo, obesidade e doenças metabólicas, como diabetes (LLOVET et al., 2021). Embora os principais fatores de risco para o desenvolvimento do HCC sejam potencialmente evitáveis, o controle das infecções virais vem sendo o principal alvo das estratégias globais para a prevenção da doença. Estima-se que os vírus da hepatite B e da hepatite C estão relacionados com cerca de 56% e 20% das mortes por HCC em todo o mundo, respectivamente (SIEGEL et al., 2021).

O HCC primário é caracterizado como uma doença silenciosa e agressiva, com altas taxas de diagnóstico em fases tardias, limitando as opções terapêuticas. As estratégias de tratamento são baseadas no estadiamento clínico da doença e na presença de doenças subjacentes, como cirrose hepática. As abordagens terapêuticas potencialmente curativas são o transplante hepático e a ressecção cirúrgica, entretanto esses métodos apresentam limitações como idade, presença de comorbidades e a disponibilidade de doadores de órgãos (YANG et al., 2019).

Outras opções terapêuticas incluem ablação percutânea por radiofrequência, quimioembolização transarterial ou radioembolização, ou ainda terapias sistêmicas, que incluem imunoterapia e quimioterapia (SATO et al., 2018). Entretanto, a taxa de recidivas tumorais pode ocorrer em 50% dos casos em três anos. Além disso, o prognóstico de sobrevida varia de acordo com o tratamento, apresentando expectativa máxima de 10 anos para pacientes transplantados e de 20 meses para pacientes tratados com quimioterapia ou imunoterapia (ARNOLD et al., 2020; LLOVET et al., 2021).

Estratégias visando a detecção precoce e terapias adequadas aumentam as chances de cura para pacientes com HCC (SINGAL, 2019). Entretanto, a falta de acessibilidade a métodos diagnósticos e de tratamento aumentam as taxas de mortalidade da doença e tornam o HCC um problema de saúde pública. Esse problema é ainda mais expressivo em países mais pobres, onde estão concentrados o maior número de casos da doença (YANG et al., 2019). Nesse sentido, a busca por métodos inovadores e acessíveis para controle do câncer se faz necessária.

A quimioprevenção é uma abordagem que pode ser utilizada para o controle da carcinogênese. Ela consiste na utilização de compostos sintéticos ou naturais com a finalidade de reverter e suprimir as múltiplas fases do processo de desenvolvimento do câncer (HEIDOR et al., 2020). No primeiro estágio da carcinogênese, ocasionado por exposição a um agente carcinogênico, ocorrem alterações genéticas irreversíveis e permanentes que podem ser incorporadas no genoma celular (OLIVEIRA et al., 2007). Um único evento não é capaz de induzir uma alteração genética que conduza a uma transformação maligna, necessitando do estímulo proliferativo das células iniciadas pela ação de um agente promotor que pode consistir em xenobióticos, hormônios, mediadores químicos ou outros compostos (THÉRIAULT, 1998). O promotor intensifica a proliferação celular em tecidos suscetíveis, potencializando a expressão e manutenção das alterações genéticas. A fase de promoção também é caracterizada pela expressão de proto-oncogenes relacionados com a proliferação celular e com o silenciamento de genes supressores de tumor, envolvidos com a apoptose. A promoção, ao contrário da iniciação, é uma etapa reversível da carcinogênese. (MEHTA, 1995; GOMES-CARNEIRO et al., 1997; LLOVET et al., 2021). O estabelecimento do câncer é acompanhado de instabilidades genéticas, proliferação exacerbada, alterações

bioquímicas e metabólicas que caracterizam a fase final e irreversível da carcinogênese, denominada progressão. Nessa etapa, a neoplasia maligna passa a apresentar *hallmarks* clássicos como a angiogênese, hipóxia e metástase (HANAHAN et al., 2011; PITOT, 1989). Nos estágios que antecedem a formação do câncer, os componentes alimentares e a exposição a agentes ambientais se tornam fatores capazes de influenciar a promoção de células iniciadas em malignas (GOMES-CARNEIRO et al., 1997). Nesse sentido, abordagens quimiopreventivas são alternativas interessantes a serem avaliadas para o controle da evolução do câncer, agindo nas etapas iniciais da carcinogênese (PENNY et al., 2015).

Os compostos utilizados como agentes quimiopreventivos resultam no bloqueio do início do processo neoplásico, ou na inibição da proliferação de células malignas nas etapas de promoção da carcinogênese (PENNY et al., 2015). Para isso, as substâncias utilizadas devem conter em sua estrutura grupos farmacofóricos efetivos, ser de fácil administração, de baixa toxicidade, de adequada biodisponibilidade e apresentar uma vantajosa relação custo-benefício (FLORA et al., 2005). Evidências demonstram uma correlação entre fatores dietéticos e o risco de desenvolvimento de câncer (STEINMERTZ et al., 1996; HEIDOR et al., 2020), demonstrando que compostos de origem alimentar, como nutrientes e compostos bioativos dos alimentos (CBAs) podem ser utilizados em abordagens quimiopreventivas do câncer.

A curcumina, polifenol extraído dos rizomas de *Curcuma longa*, tem sido amplamente investigada como agente quimiopreventivo do câncer devido a seus múltiplos efeitos biológicos (GUPTA et al., 2012; MIRZAEI et al., 2016). Conhecida popularmente como *curry* ou turmérico, a curcumina possui uma longa história na cultura asiática, atuando principalmente na medicina tradicional como agente anti-inflamatório e antioxidante, mas seus benefícios vão além dessa utilização. (MOSLEY et al., 2007).

De acordo com o *National Cancer Institute* (NIH), o uso da curcumina está categorizado como medicina complementar e alternativa para o tratamento de câncer, sendo uma opção acessível e com uma série de estudos indicando seu potencial terapêutico. Estudos epidemiológicos têm relacionado a diminuição na incidência de câncer de cólon na Índia às propriedades quimiopreventivas e

antioxidantes de uma dieta rica em curcumina (DUVOIX, 2005). Diversos outros estudos investigaram o efeito quimiopreventivo da curcumina contra outros carcinomas como de pele, oral, colorretal, gástrico, mamário, ovariano e hepático (MOSLEY et al., 2007; SURH et al., 2007; BANSAL et al., 2011; YALLAPU et al., 2010), demonstrando a capacidade do polifenol em atuar em diversos biomarcadores do câncer, como inibição da proliferação celular e da inflamação, assim como indução de apoptose.

Numerosos estudos investigam os mecanismos relacionados com a atividade quimiopreventiva da curcumina e as etapas da carcinogênese em que este polifenol é capaz de atuar. A teoria do *scavenger* bioquímico, avaliada por SROKA e colaboradores, descreve que os polifenóis apresentam atividade anti-radicaís, funcionando como sequestradores de peróxido de hidrogênio e de radicais livres, devido aos grupos hidroxilas ligados ao anel aromático, formando complexos estáveis que evitam novas reações de espécies reativas de oxigênio. Através desses achados, foi demonstrado que os polifenóis podem ajudar na regulação da resposta imune ao proteger as células contra o estresse oxidativo (SROKA et al., 2003). A curcumina apresenta mecanismos relacionados com a supressão de compostos importantes em vias de transdução de sinal celular envolvidos com crescimento, diferenciação e transformação maligna de células (KUTTAN et al., 2007). A inibição de proteínas quinases, ativação do fator de transcrição c-Jun/AP-1, biossíntese de prostaglandinas e ativação e expressão da enzima ciclo-oxigenase-2 (COX-2), são exemplos de vias bioquímicas em que a curcumina é capaz de modular (LIU et al., 1993; HUANG et al., 1991; HUANG et al., 1992). O mecanismo anti-inflamatório da molécula pode estar relacionado com a supressão da via ativada pelo fator de transcrição NF- κ B (factor nuclear kappa B) que apresenta importante participação na via de sinalização inflamatória. Através do bloqueio da fosforilação e degradação do inibidor do fator de transcrição NF- κ B pela quinase inibitória κ B (I κ B α), a curcumina bloqueia a atividade do NF- κ B, levando à regulação negativa de múltiplas citocinas inflamatórias que estão relacionadas com a carcinogênese. A regulação de NF- κ B também pode modular eventos relacionados com a angiogênese e metástase (PANAHI et al., 2016). Os efeitos anticancerígenos da curcumina também podem estar relacionados com aumentos nos níveis de p53, uma importante proteína supressora de tumor, levando a supressão da proliferação e

interrupção do ciclo celular (CAS et al., 2019). Além disso, a curcumina pode induzir o processo de apoptose através do aumento da clivagem da poli ADP-ribose polimerase (ESATBEYOGLU et al., 2012).

Apesar do promissor perfil farmacológico, seu potencial terapêutico é limitado. A curcumina apresenta baixa disponibilidade e solubilidade em meio aquoso, apresentando coeficiente de partição elevado ($\log P = 3,29$), sendo praticamente insolúvel em água pura ($0,6 \mu\text{g/mL}$) (TABANELLI et al., 2021). Contribuem para o perfil farmacocinético desfavorável da curcumina a sua reduzida absorção e meia vida extremamente curta (SHARMA et al., 2007; CAS et al., 2019). A baixa biodisponibilidade oral é justificada pela absorção reduzida no intestino, devido a ligações da curcumina às proteínas dos enterócitos, causando a modificação estrutural da molécula (TABANELLI et al., 2021). Além disso, a curcumina sofre extensa biotransformação de fase I e II principalmente no fígado. Na metabolização de fase I, as ligações duplas da molécula são reduzidas nos enterócitos e hepatócitos através da ação enzimática de uma redutase, convertendo-a em dihidrocurcumina, tetrahidrocurcumina, hexa-curcumina e octahidrocurcumina. O metabolismo de fase II ocorre principalmente no citosol intestinal e hepático, acometendo tanto a curcumina quanto seus metabólitos de fase I (CAS et al., 2019).

Diversas estratégias foram exploradas a fim de neutralizar as desvantagens farmacocinéticas da curcumina. Uma possibilidade investigada é a realização de modificações estruturais. A estrutura química da curcumina pode ser subdividida em 3 unidades, sendo dois fenóis orto-metoxilados e uma porção β -dicetona, todas conjugadas (KHAN et al., 2012). A captura de espécies reativas ocorre na porção fenólica, gerando radicais de curcumina, que resultam em produtos poliméricos estáveis, como dímeros deste polifenol (MASUDA, 1999). A obtenção de análogos sintéticos da curcumina pode ser feita a partir de reações de substituição e modificação das hidroxilas e dos grupos metoxilas (TAVARES et al., 2022). Em estudo realizado por Khan e colaboradores, foi investigada a preparação de curcuminóides modificados nas subunidades fenólicas orto-metoxiladas e β -dicetona para comprovação da relação entre estrutura e atividade. Nesse estudo, foi observado que alguns derivados apresentaram atividade anti-inflamatória superior se comparada à curcumina natural.

Outro método seria o emprego de tecnologias de entrega (*drug delivery systems*) para otimizar as características da curcumina. O uso de nanopartículas é uma alternativa que aumenta a biodisponibilidade e a atividade biológica da curcumina (YALLAPU et al., 2010). Esse tipo de sistema consegue transitar lentamente no trato gastrointestinal, causando o aumento do gradiente de concentração local através dos segmentos de absorção do intestino e otimizando a absorção da molécula (BANSAL et al., 2011). Uma alternativa é o uso de lipossomas, associando fosfolipídios anfifílicos com moléculas de colesterol, podendo aumentar significativamente a solubilidade de compostos quimiopreventivos pouco solúveis em água, como é o caso da curcumina (BANSAL et al., 2011).

2. OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo revisar, discutir e explorar o potencial uso da curcumina como agente quimiopreventivo contra o carcinoma hepatocelular e avaliar estratégias para melhorar seu perfil farmacocinético.

3. MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho consiste em uma revisão bibliográfica narrativa (ROTHER, 2007). Para tanto, foram realizadas amplas análises dos artigos indexados nas bases eletrônicas de dados, como *US National Library of Medicine - National Institutes of Health* (PubMed) e Scopus, que contemplavam o potencial quimiopreventivo da curcumina, focando, mas não se limitando, no seu uso para a prevenção de carcinoma hepatocelular.

Os estudos e artigos encontrados durante a busca foram identificados inicialmente por seus títulos e resumos e os de interesse foram selecionados para análise detalhada. Os critérios de inclusão consistiram na seleção de artigos publicados nos últimos 16 anos, do período de 2007 a 2023, na língua inglesa ou portuguesa, que traziam discussões sobre os efeitos anticancerígenos da curcumina, com foco no HCC, com detalhamento do modelo experimental utilizado

(células, animais ou humanos), tipo de curcumina (natural, sintético ou derivado) e a dose utilizada nos ensaios. Estudos que utilizaram outros carcinomas para avaliar o efeito da curcumina, e atendiam os critérios de inclusão, também foram considerados. Foram excluídos artigos que omitiam informações necessárias para o desenvolvimento desta revisão, bem como aqueles que não atenderam aos critérios de inclusão.

Foram selecionados 35 artigos que atenderam aos critérios de inclusão e os seus resultados foram organizados em 3 tabelas de acordo com o propósito dos estudos: estudos pré-clínicos utilizando curcumina em modelos de carcinogênese, estudos clínicos utilizando curcumina e modificações estruturais e sistemas carreadores envolvendo a curcumina. Os efeitos anticancerígenos da curcumina foram organizados em 5 subgrupos para a discussão: atuação nos fatores etiológicos, efeito antioxidante, efeito anti-inflamatório, efeitos antiangiogênico e antimetastático e indução de morte celular. Além disso, dois outros subgrupos foram desenvolvidos para avaliar as perspectivas da utilização da curcumina na terapia contra HCC: perfil farmacocinético da curcumina e utilização de modificações estruturais e sistemas carreadores.

Ademais, sites institucionais reconhecidos nacionalmente e internacionalmente, como INCA (Instituto Nacional de Câncer), também foram utilizados a fim de coletar informações relevantes para o tema proposto.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Numerosos estudos científicos investigam o efeito anticancerígeno da curcumina em diversos modelos de carcinogênese, como de pele, oral, colorretal, gástrico, mamário, ovariano e hepático (MOSLEY et al., 2007; SURH et al., 2007; BANSAL et al., 2011; YALLAPU et al., 2010). Evidências relatam a capacidade da curcumina em inibir a formação e promoção do tumor ao agir nas etapas iniciais da carcinogênese (AZUINE et al., 1992). Os diversos efeitos da curcumina, como anti-inflamatório e antineoplásico, foram demonstrados em ensaios pré-clínicos e clínicos. Nesse sentido, a **tabela 1** apresenta estudos pré-clínicos da curcumina em modelos de câncer, principalmente de fígado.

Tabela 1 - Estudos *in vitro* e *in vivo* para investigação dos mecanismos antitumorais e quimiopreventivos da curcumina

Carcinoma	Modelo experimental	Agente	Dose	Mecanismo relatado	Referência
Hepático	Células H22 de hepatoma de camundongo	Curcumina	0-80 μ M	Inibição da proliferação celular, redução da expressão de VEGF; diminuição da sinalização de PI3K/AKT; indução de apoptose	(ZIRONG et al., 2017)
Hepático	Células BEL-7402 e QGY-7703 de hepatoma humano	Curcumina	10-80 μ M	Diminuição da atividade de β -catenina; interrupção da via de sinalização Wnt; Inibição da proliferação celular; Indução de apoptose	(XU et al., 2013)
Hepático	Células HepG2 de hepatoma humano	Curcumina	10 μ M	Redução dos níveis de HIF-1 α ; Eliminação da proliferação celular, migração, invasividade, alterações de EMT e redução do microambiente hipóxico.	(DUAN et al., 2014)
Hepático	Células HepG2 de hepatoma humano	Curcumina	20-50 μ M	Eliminação de ERO através da regulação positiva de NRF2 e GSH, inibindo a HIF-1 α e suprimindo a expressão de CTGF	(SHAO et al., 2019)
Hepático	Células HepG2 de hepatoma humano	Curcumina	0-30 μ M	Indução de piroptose através do aumento da expressão do terminal N do GSDME e das proteínas envolvidas no processo; Indução de apoptose através do aumento dos níveis celulares de ERO.	(LIANG et al., 2021)
Hepático	Células HepG2 de hepatoma humano	Curcumina conjugada à HES em nanopartículas	375,0 μ g/mL	Aumento do grau de dano mitocondrial através da diminuição do potencial de membrana mitocondrial e ATP; autofagia induzida pelo aumento dos níveis de proteínas Beclin-1 e LC3-II; apoptose induzida pelo aumento do nível de citocromo c e diminuição da expressão de proteínas caspase-3 e do gene Bcl-2	(JIANG et al., 2021)
Hepático	Células HepG2 de hepatoma humano e LO2 de hepatócitos fetais humanos	Curcumina	20-60 μ M	Apoptose induzida pela via p53; autofagia induzida pela via AMPK/ULK1	(CHEN et al., 2022)

Carcinoma	Modelo experimental	Agente	Dose	Mecanismo relatado	Referência
Hepático	Células Hep3B de hepatoma humano	Análogo indol da curcumina	2-10 μM	Diminuição dos níveis de MMP-9 através da interação com o eixo PI3K; indução de apoptose; inibição da migração celular	(SUBRAMA NIAN et al., 2023)
Hepático	Células HepG2.2.15 de hepatoma humano	Extrato de LLC	100 μM	Inibição da replicação do HBV através do aumento do acúmulo celular, transativação da transcrição e aumento da estabilidade de p53;	(KIM et al., 2009)
Hepático	Células HepG2.2.15 de hepatoma humano	Curcumina	20-30 μM	Supressão da entrada do HBV através da interação da curcumina com o NTCP	(THONGSR I et al., 2021)
Hepático	Células HepG2 de hepatoma humano	Curcumina	1-10 μM	Ativação de AMPK; supressão do acúmulo lipídico induzido por OA; diminuição da lipogênese hepática; aumento da expressão do PPAR- α , levando ao efeito antioxidante; inibição de SREBP-1	(KANG et al., 2013)
Hepático	Células SMMC-7721, Bel-7402, HepG-2 e MHCC97H de hepatoma humano	Curcumina + 5-FU	6,25-200 μM	Inibição da expressão do NF- κB e da COX-2;	(XU et al., 2020)
Colorretal	Células HCT116 e SW620 de adenocarcinoma de cólon humano	Curcumina	15 μM	supressão da metástase através da ativação de NRF2, induzindo ERO	(LIU et al., 2023)
Mamário e Colorretal	Células 3T3-L1 de fibroblastos de camundongos; célula MCF-7 de carcinoma mamário humano; e célula HT-29 de adenocarcinoma de cólon humano	Curcumina	25 e 50 μM	Inibição da diferenciação de adipócitos através da ativação de AMPK via <i>downstream</i> de PPAR- γ ; inibição do crescimento do carcinoma pela modulação de AMPK/COX-2	(LEE et al., 2008)

Carcinoma	Modelo experimental	Agente	Dose	Mecanismo relatado	Referência
Colorretal	Células SW480 de adenocarcinoma de cólon humano	Curcumina	10-20 μ M	Inibição da proliferação celular; inibição da expressão de NNMT e a fosforilação de STAT3; bloqueio do ciclo celular através do aumento de ERO; indução de apoptose	(LI et al., 2021)
Colorretal	Células HCT116 e HCT116+ch3 de adenocarcinoma de cólon humano	Curcumina isolada e curcumina + 5-FU	20 μ M (isolado) e 5 μ M (associado)	Efeito antiproliferativo mediado pela apoptose; potencialização da expressão e clivagem de proteínas pró-apoptóticas; regulação negativa de proteínas anti-apoptóticas e proliferativas; regulação negativa da via NF- κ B através da inibição da ativação da I κ B α quinase e fosforilação de I κ B α	(SHAKIBAE et al., 2013)
Gástrico	Células SGC-7901 de adenocarcinoma gástrico humano	Curcumina + quimioterápicos	40 μ M	Supressão do crescimento tumoral; atenuação da ativação de NF- κ B; supressão dos genes antiapoptóticos regulados por NF- κ B	(YU et al., 2011)
Gástrico	Células AGS e SGC-7901 de adenocarcinoma gástrico humano	Curcumina	10-20 μ g/mL	Indução de apoptose através da ativação da caspase-3; redução da expressão de HMGB1 e VEGF, causando efeito anti-angiogênico.	(WEI et al., 2019)
Leucemia	Células U937 e K562 de linfoblastos humanos; NB4, THP1, HL60 e MV4-11 de leucemia humana	Curcumina	0-20 μ M	Indução de piroptose através da expressão de inflamassomas e aumento dos níveis de ISGF3.	(ZHOU et al., 2022)
Hepático	Frangos machos de corte	Curcumina	0-150 mg/kg	Hepatoproteção através do efeito antioxidante e inibição da ativação central de AFB1 mediada pela CYP450	(ZHANG et al., 2016)
Hepático	Camundongos machos C57BL/6J	Curcumina	100 mg/kg/dia	Redução do nível de esteatose; inibição da translocação de HMGB1 e NF- κ B; diminuição da expressão de proteínas e citocinas pró-inflamatórias	(AFRIN et al., 2017)

Carcinoma	Modelo experimental	Agente	Dose	Mecanismo relatado	Referência
Linfoma	Camundongos machos e fêmeas AKR	Curcumina	50 mg/kg a 150 mg/kg	Modulação da ativação de NF-κB através do aumento de ERO e do aumento da expressão de proteínas envolvidas na via; inibição do estado oxidativo no fígado; redução no crescimento do linfoma	(DAS et al., 2012)
Hepático	Camundongos machos e fêmeas BALB/c	Curcumina	100 e 200 mg/kg	Redução dos índices de piroptose induzida por AFB1; potencialização de GSH; desintoxicação de fase II mediada por GST; regulação positiva do NRF2; modulação de NLRP3	(WANG et al., 2022)
Hepático	Camundongos machos e fêmeas BALB/c nude	Curcumina + 5-FU	6,25-200 μM	Inibição da expressão do NF-κB e da COX-2;	(XU et al., 2020)
Hepático	Camundongos machos e fêmeas transgênicos	Curcumina fitossômica	150 mg/kg	Ativação de PPAR-γ; inibição de NF-κB, supressão; e supressão de mTOR	(TENG et al., 2019)
Hepático	Camundongos machos nude	Curcumina	20-80 μM	Inibição da proliferação celular, redução da expressão de VEGF; diminuição da sinalização de PI3K/AKT; indução de apoptose	(ZIRONG et al., 2017)

Abreviaturas: NF-κB, fator nuclear-κB; PPARγ, repórter γ ativado por proliferador de peroxissoma; PPAR-α; repórter α ativado por proliferador de peroxissoma; mTOR, alvo mamífero da rapamicina; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular; PI3K/AKT, fosfatidilinositol 3-quinase serina-treonina-quinase 1; AFP, alfafetoproteína; GGT, gama glutamil transferase; ALT, alanina transaminase; AST, aspartato transaminase; TGF-β1, fator de crescimento transformador beta; TEM, transição epitélio-mesenquimal; ERO, espécies reativas de oxigênio; NRF2, fator nuclear 2 relacionado ao eritróide; GSH, glutatona; HIF-1α, fator induzível por hipóxia-1α; CTGF, fator de crescimento do tecido conjuntivo; ULK1, Unc-51-like-quinase; AMPK, proteína quinase ativada por adenosina 51-monofosfato; HES, hidroxietilamido; ISGF3, fator 3 estimulador do gene de interferon; GSDME, gasdermina-E; MMP-9, metaloproteinase de matriz -9; PI3K, Fosfatidil-inositol-3-quinase; LLC, *Curcuma longa* Linn; HBV, vírus da hepatite-B; NTCP, polipeptídeo co-transportador de taurocolato de sódio; OA; ácido oleico; HMGB1; caixa 1 do grupo de alta mobilidade; COX-2, ciclo-oxigenase-2; SREBP-1, proteína de ligação ao elemento regulador de esterol-1; AFB1, Aflatoxina B1; CYP450, citocromo P450; GST, glutatona S transferase; NLRP3, inflamassoma da proteína 3 do receptor semelhante a NOD; NNMT, nicotinamida NA-metiltransferase NNMT; STAT3, fator de transcrição e

ativador da transcrição β ; NF- κ B, Fator nuclear kappa B; 5-FU, 5-fluorouracil; I κ B α , fator de transcrição inibidor de NF- κ B; Wnt, Wntless-related integration site; ATP, Adenosine triphosphate.

Ensaio clínicos foram conduzidos para investigar a ação da curcumina contra modelos carcinomas e doenças correlatas, como doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), e seus resultados estão apresentados na **tabela 2**. Embora os desfechos dos ensaios clínicos não sejam, necessariamente, a remissão tumoral, os estudos também apresentam resultados diretamente envolvidos com a prevenção do câncer de fígado, como atividade anti-inflamatória.

Tabela 2 - Estudos clínicos conduzidos com curcumina para investigar sua atuação no câncer e em doenças correlatas

Desenho do estudo	Agente e dosagem	Efeito relatado	Mecanismo envolvido	Referência
Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; realizado com 50 pacientes com NAFLD divididos em 2 grupos; 12 semanas de duração	Curcumina (1,5 g)	anti-inflamatório	Diminuição significativa na fibrose hepática e na atividade de NF- κ B	(SAADATI et al., 2019)
Estudo de fase II não randomizado e aberto; realizado com 25 pacientes portadores de câncer pancreático avançado	Curcumina (8 g)	Anti-inflamatório e antitumoral	Atenuação na expressão de NF- κ B; Fosforilação de STAT3 e COX-2; redução no crescimento tumoral	(DHILLON et al., 2008)
Estudo multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego; realizado com 50 pacientes com colite ulcerativa leve a moderada	Curcumina (3 g/dia)	antitumoral	Remissão clínica; melhora clínica e remissão endoscópica	(LANG et al., 2015)
Estudo de fase II randomizado e controlado; realizado com 28 pacientes com câncer colorretal metastático	Curcumina + FOLFOX (2 g/dia)	antitumoral	Significativa diferença na qualidade de vida em comparação ao grupo placebo; aumento geral na sobrevida	(HOWELLS et al., 2019)

Desenho do estudo	Agente e dosagem	Efeito relatado	Mecanismo envolvido	Referência
Estudo prospectivo de fase II, de braço único e centro único; realizado com 52 pacientes com câncer pancreático avançado ou metastático	Complexo fitossômico de curcumina (2 g/dia)	anti-inflamatório e antitumoral	Melhora no desempenho da quimioterapia podendo estar relacionado à inativação da via NF-κB	(PASTORELLI et al., 2018)
Estudo duplo-cego, controlado por placebo; realizado em 72 pacientes com câncer colorretal em estágio III por 8 semanas	Curcuminóides (500 mg/dia)	anti-inflamatório	Melhora na qualidade de vida; melhora nos níveis séricos de ESR e CRP	(PANAHI et al., 2021)

Abreviaturas: NAFLD, doença hepática gordurosa não alcoólica; NF-κB, Fator nuclear kappa B; STAT-3, tradutor e ativador de transcrição 3; FOLFOX, ácido fólico + 5-fluorouracil + oxaliplatina; CRP, proteína C reativa; ESR, taxa de sedimentação eritrocitária

Apesar do promissor efeito terapêutico da curcumina na quimioprevenção de diversos modelos de carcinoma, seu perfil farmacocinético é desfavorável e reduz seu potencial farmacodinâmico. Diversas estratégias foram sugeridas e investigadas para superar essa barreira, seus resultados estão apresentados na **tabela 3**.

Tabela 3 - Análogos, modificações moleculares e sistemas carreadores utilizando curcumina na quimioprevenção e tratamento do câncer hepático

Tipo de curcumina	Modelo experimental	Dose	Efeito relatado	Referência
Curcumina fitossomal	Camundongos transgênicos	150 mg/kg/dia	Antitumoral	(TENG et al., 2019)
Hidrazinocurcumina (derivado sintético)	Ratos machos Sprague-Dawley	10-60 μM	Antiproliferativo	(HE et al., 2021)
Curcumina conjugada à HES em nanopartículas	Células HepG2 de hepatoma humano	375,0 μg/mL	Antiproliferativo e antitumoral	(JIANG et al., 2019)
Análogo indol da curcumina	Células Hep3B de hepatoma humano	2-10 μM	Antimetastático, antiproliferativo e antitumoral	(SUBRAMANIAN et al., 2023)

Tipo de curcumina	Modelo experimental	Dose	Efeito relatado	Referência
Nanocurcumina dendrosomal	Células Huh7 e HepG2 de hepatoma humano	0-30 μ M	Antitumoral	(CHAMANI et al., 2016)
Curcumina combinada com resveratrol em nanopartículas	Células HepG2 de hepatoma humano	1-500 μ M de curcumina + 50 mg/kg de resveratrol	Antiproliferativo, antioxidativo e antitumoral	(ZHENG et al., 2022)
Dietildissuccinato de curcumina	Células HepG2 de hepatoma humano	0,1-20 μ M	Antiproliferativo	(MUANGNOI et al., 2019)
C0818 (derivado sintético)	Células HepG2 e Sk-Hep-1 de hepatoma humano	0,3-50 μ M	Antiproliferativo e antitumoral	(ABDELMOATY et al., 2022)

Abreviaturas: C0818, cloridrato de 3,5-(E)-bis(3-metoxi-4-hidroxibenzal)-4-piperidinona

4.1 Atuação da curcumina contra os fatores etiológicos do HCC

A infecção crônica com o vírus da hepatite B (HBV) representa o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer hepático, estando relacionado com cerca de 56% das mortes por HCC em todo o mundo (SIEGEL et al., 2021). A infecção pelo HBV pode promover a carcinogênese através de mecanismos diretos, como indução de instabilidades genômicas, ou indiretos, através da modificação no microambiente celular. A via direta compreende a indução de instabilidades do genoma celular do hospedeiro, causando remodelação cromossômica e levando à expressão exacerbada de oncogêneses e genes supressores de tumor e causando mutações nos genes do hospedeiro. Ademais, a via direta também envolve a ativação de diversas vias de sinalização relacionadas ao câncer. Já na via indireta, a infecção pelo HBV altera o microambiente hepático, estimulando a proliferação celular para reposição do tecido danificado, induzindo inflamações crônicas e interagindo com as células do sistema imunológico inato e adaptativo. Duas proteínas virais do HBV foram apontadas como oncoproteínas que possuem papel fundamental nos efeitos oncogênicos diretos ou indiretos no fígado de portadores crônicos do HBV (JIANG et al., 2021; TENG et al., 2019). A proteína da hepatite BX (HBx) é responsável pela ativação de múltiplas vias de sinalização nos hepatócitos

que regulam uma série de funções celulares, como proliferação e reparo do DNA. Por outro lado, o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAG) é responsável pela indução de diversas vias de sinalização dependentes e independentes do estresse do retículo endoplasmático. Como o HBsAG é acumulado no retículo endoplasmático, seus efeitos trazem vantagens para o crescimento e instabilidade genômica (TENG et al., 2019; SINGAL et al., 2012). O conjunto desses mecanismos propicia a evolução da doença desde a inflamação até a formação do tumor (JIANG et al., 2021).

A adoção de medidas preventivas contra a HBV pode ser um mecanismo eficaz para diminuir a incidência de HCC. Os efeitos da vacinação de recém-nascidos contra HBV já é refletida em jovens adultos de alguns países (MCGLYNN et al., 2021). Um estudo populacional conduzido em Taiwan demonstrou que a incidência do HCC reduziu em quatro vezes após a vacinação de HBV (CHANG et al., 2016). Embora medicamentos antivirais sejam utilizados para tratar a infecção crônica por HBV, a progressão da infecção para o HCC continua sendo um problema para os portadores crônicos desse vírus (SINGAL et al., 2012). Nesse sentido, a utilização de produtos naturais como agentes quimiopreventivos contra a progressão do HCC induzido por HBV se faz necessária.

Trabalhos foram conduzidos para investigar a atuação da curcumina na inibição dos efeitos relacionados à infecção crônica por HBV (**Tabela 1**). Um estudo realizado por TENG e colaboradores investigou a ação de um derivado de curcumina fitossomal contra modelos de HCC relacionados ao HBV, utilizando modelos de camundongos transgênicos. Neste estudo, camundongos transgênicos que expressavam as oncoproteínas HBx e HBsAg no fígado foram distribuídos em dois grupos e tratados com dieta controle ou suplementada com curcumina fitossomal (150 mg/Kg/dia). O tratamento teve início após o estabelecimento da doença hepática e durou 6 meses. O resultado obtido demonstrou o efeito quimiopreventivo da formulação fitossomal da curcumina através da inibição da ativação de mTOR (do inglês *mammalian target of rapamycin*), induzida pelas oncoproteínas VHBx e HBsAg. As oncoproteínas levam a danos oxidativos ao DNA induzidos pelo estresse do retículo endoplasmático e ativação da via de sinalização NF-κB e mTOR, promovendo a proliferação de hepatócitos. Dessa forma, a curcumina fitossomal apresentou efeitos sobre a ativação da atividade do PPAR-γ

(repórter γ ativado por proliferador de peroxissoma), regulando positivamente a expressão de genes relacionados ao metabolismo lipídico, anti-inflamatórios e antiproliferativos, além de inibir a ativação de NF- κ B, reprimindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias; e bloquear a via mTOR, causando a inibição da proliferação de hepatócitos. Um estudo *in vitro* conduzido por KIM et al. também demonstrou os efeitos da curcumina sobre o HBx e HBsAg. O projeto analisou o efeito antiviral de um extrato de *Curcuma longa* Linn (CLL) contra o HBV. Como a curcumina é o polifenol mais abundante do extrato, parte dos efeitos podem ser causados pela sua presença (GUPTA et al., 2012; MIRZAEI et al., 2016). O resultado encontrado demonstrou que o extrato de CLL inibiu a secreção de HBsAg e a transcrição celular do gene HBx. Além disso, o CLL demonstrou efeitos sobre a transcrição do HBV ao suprimir os níveis de vários RNAs do HBV, levando a diminuição da replicação viral.

Por outro lado, THONGSRI e colaboradores (**Tabela 1**) demonstraram que o efeito quimiopreventivo da curcumina pode estar relacionado à fase inicial da infecção viral, ao interagir com o polipeptídeo co-transportador de taurocolato de sódio (NTCP), um conhecido receptor hospedeiro para a entrada do HBV. Neste estudo *in vitro*, as células hospedeiras inoculadas com HBV foram tratadas com curcumina durante a infecção e pós-infecção. Os resultados demonstraram que a curcumina exerce efeitos semelhantes nas duas fases e a interação com NTCP é um importante mecanismo quimiopreventivo. A entrada do HBV na célula se dá através da ligação de baixa afinidade aos proteoglicanos de sulfato de heparano do hepatócito infectado, seguido da ligação e subsequente endocitose mediada pelo receptor NTCP (HERRSCHER et al., 2020). No estudo, a curcumina demonstrou suprimir a infecção de HBV ao interagir com o receptor NTCP, bloqueando a entrada do vírus na célula hospedeira. Um achado interessante do estudo é o tempo ideal para o uso de curcumina, pois foi demonstrado que a combinação de tratamento profilático e tratamento pós-infecção suprimiu de forma ideal a carga viral e o DNA intracelular do HBV, demonstrando que a curcumina é capaz de interromper a infecção viral em vários estágios do ciclo de vida do HBV.

Em contrapartida, a incerteza sobre a etiologia do HCC está se tornando cada vez mais evidente à medida que a incidência de casos de HCC induzido por hepatite

diminui. O etilismo, excesso de peso corporal, tabagismo e doenças metabólicas, como diabetes tipo II e obesidade, também são indicados como fatores de risco para o HCC (LLOVET et al., 2021). A obesidade induz diversas alterações metabólicas para o tecido adiposo, como estresse oxidativo e inflamação, levando à expansão do tecido adiposo através de mecanismos relacionados à hiperplasia e hipertrofia. Os adipócitos, principais células armazenadoras de gordura no organismo, sofrem diferenciação através de receptores ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR) - γ e este processo está intimamente relacionado ao desenvolvimento de resistência à insulina e prevalência de obesidade (LEFF et al., 2004). Com o aumento dos casos de obesidade no mundo, o NAFLD, doença caracterizada pelo acúmulo de gordura hepática na ausência de consumo significativo de bebidas alcólicas, se torna um fator que pode contribuir com o desenvolvimento do HCC (DHAMIJA et al., 2019; SHAH et al., 2023). Nos Estados Unidos, o HCC relacionado à NAFLD já está se tornando a principal causa de HCC entre os candidatos a transplante hepático (SHAH et al., 2023). A progressão do quadro de NAFLD pode estabelecer a NASH (do inglês *Nonalcoholic Steatohepatitis*), que atualmente já é o principal fator etiológico do HCC em países desenvolvidos (HUANG et al., 2020).

Foi relatado que a curcumina tem potencial de prevenir a obesidade ao exercer efeito bloqueador da diferenciação em adipócitos (**Tabela 1**). CHEN e colaboradores investigaram a atuação da curcumina sobre o AMPK (do inglês *Adenosine monophosphate-activated protein kinase*), principal sensor do metabolismo energético no fígado. Em geral, a AMPK é um complexo enzimático que regula diversas vias metabólicas, como a glicólise, desligando vias anabólicas consumidoras de ATP (do inglês, *Adenosine triphosphate*) e NADPH (do inglês, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen*), enquanto ativa vias catabólicas geradoras de ATP (HARDIE et al., 2013). O papel da AMPK na modulação e evolução do câncer foi estudado por HARDIE e colaboradores, demonstrando que a atuação do complexo não está exclusivamente focada no metabolismo energético, pois o AMPK está relacionado ao LKB1 (do inglês *Liver kinase B1*), um conhecido supressor tumoral. De forma resumida, os mecanismos supressores de tumor do complexo estão relacionados à indução da parada no ciclo celular associado à estabilização do p53, inibição da síntese de diversas macromoléculas celulares, como ácidos graxos, causando a inibição do crescimento

celular (HARDIE et al., 2012; IMAMURA et al., 2001). O trabalho demonstrou que a curcumina exerce ação sobre as duas vias descritas anteriormente, AMPK e p53, induzindo a autofagia e apoptose em células cancerígenas. O estudo conduzido por LEE e colaboradores, investigou o potencial regulatório da curcumina em adipócitos e células cancerígenas e, também, demonstrou seus efeitos sobre a ativação de AMPK e PPAR- γ . A estimulação de fosforilação e consequente ativação de AMPK, enzima reguladora do processo de energia celular, induzida por curcumina foi comparável ao tratamento com AICAR (5-aminoimidazole-4-carboxamide ribofuranoside), um ativador sintético de AMPK. Além disso, a ativação de AMPK pode regular negativamente a ciclooxigenase-2 (COX-2) durante a carcinogênese, reduzindo a proliferação da neoplasia. A curcumina também exerce efeito antiproliferativo desempenhando papel duplo ao induzir significativamente a expressão de PPAR- γ em células cancerígenas ao passo que praticamente anulou a expressão de PPAR- γ em adipócitos. A estimulação de PPAR- γ em células cancerígenas parece ser benéfica para o controle tumoral, pois em diversos modelos é observado a redução da atividade dessa enzima.

O processo inflamatório foi identificado como um importante mecanismo para a progressão da NASH e, portanto, desenvolvimento de HCC (SHAH et al., 2023). O estudo realizado por AFRIN e colaboradores demonstrou que a curcumina tem efeitos positivos contra a progressão do HCC em modelo NASH-HCC em camundongos ao interagir com vias pró-inflamatórias. O desenho experimental consistiu na indução de NASH-HCC em camundongos machos recém-nascidos que, às 4 semanas de idade, passaram a ser alimentados com dieta rica em gordura até o final do experimento. Os camundongos foram selecionados aleatoriamente em três grupos, no qual o grupo controle era submetido à dieta padrão para roedores, enquanto o grupo NASH-HCC era constituído por camundongos NASH-induzidos tratados com goma arábica e o grupo NASH + Curcumina era formado por animais NASH-induzidos tratados com 100 mg/kg/dia do polifenol. O grupo NASH-HCC tratado com goma arábica apresentou um escore de atividade NAFLD mais alto com fibrose e aumento das aminotransferases séricas e dos níveis de glicose no sangue. Um dos efeitos antitumorais da curcumina analisados foi sua ação sobre a HMGB1 (do inglês, *High-Mobility Group Box 1*), uma citocina pró-inflamatória que apresenta papel importante na cascata inflamatória. A liberação do HMGB1 nuclear para o

meio extracelular é responsável por mediar a fase aguda da lesão hepática na isquemia-reperfusão, além de promover a invasão do HCC e contribuir com o processo inflamatório tumoral (CHEN et al., 2015). Também foi relatado que o grupo tratado com curcumina apresentou menor expressão proteica hepática de citocinas pró-inflamatórias, possivelmente relacionado com sua ação sobre a translocação nuclear da via NF- κ B e seus efeitos inflamatórios, inibindo a indução da lesão hepática e progressão da NASH. Além disso, o grupo tratado com curcumina apresentou redução da atividade de PPAR- γ e aumento da expressão proteica do fator de transcrição regulador da oxidação de ácidos graxos, PPAR- α , levando ao efeito antioxidante. O estudo *in vitro* conduzido por Kang também demonstrou efeito benéfico da curcumina em modelos de NAFLD-HCC. No desenho experimental, células HepG2 tiveram acúmulo lipídico induzido por ácido oleico e foram tratadas com curcumina. Como resultado, foi demonstrado que o polifenol agiu sobre o SREBP-1 (do inglês, *Sterol regulatory elemento binding protein-1*) um conhecido fator de transcrição que regula a expressão gênica de enzimas lipogênicas hepáticas, reduzindo sua expressão. Esse efeito pode ter sido causado pela ativação da fosforilação de AMPK, levando a inibição da translocação de SREBP-1 para o núcleo e, conseqüentemente, o inibindo. Dessa forma, a curcumina é capaz de inibir a síntese lipídica e estimular a oxidação de ácidos graxos.

A exposição crônica às aflatoxinas na dieta também se apresenta como um importante fator de risco para o desenvolvimento de HCC (LLOVET et al., 2021) A contaminação de alimentos com aflatoxinas, grupo de micotoxinas associadas à toxicidade e carcinogenicidade em animais e seres humanos, implica em danos ao fígado, seu principal órgão alvo (MAGNUSSEN et al., 2013; LLOVET et al., 2021). A aflatoxina B1 (AFB1), principal metabólito produzido pelos fungos do gênero *Aspergillus*, é metabolizado no fígado e gera um epóxido que tem demonstrado ter efeitos mutagênicos e neoplásicos, contribuindo para o desenvolvimento de HCC (MAGNUSSEN et al., 2013). Em um estudo conduzido com frangos de corte alimentados com uma dieta de milho e soja contaminada com AFB1 (ZHANG et al., 2016), foi demonstrada a ação hepatoprotetora da curcumina contra os efeitos nocivos de aflatoxina. Seus efeitos tóxicos estão relacionados às vias de biotransformação no qual, ao ser bioativado pelo citocromo P450 (CYP450), um conhecido membro das enzimas metabolizadoras de fase I, é gerado compostos

epóxidos altamente reativo (AFBO). O AFBO é capaz de formar adutos com o DNA e outras macromoléculas, levando a toxicidade, mutações e câncer (MAGNUSSEN et al., 2013; ZHANG et al., 2016). A administração de curcumina na dieta resultou na diminuição da peroxidação lipídica, redução de danos ao DNA e diminuição do estresse oxidativo induzido por AFB1. O mecanismo de ação pode estar relacionado com a inibição da CYP450 e outras enzimas relacionadas com a bioativação de AFB1. Outro estudo foi conduzido por WANG e colaboradores para avaliar os efeitos hepatoprotetores da curcumina contra a lesão hepática induzida por AFB1. No projeto, camundongos receberam por gavagem AFB1 e curcumina por 30 dias. A AFB1, quando administrada aos camundongos, induziu dano hepático, comprometendo a integridade da membrana celular. Diversas alterações metabólicas foram observadas, como excesso de ERO (espécies reativas de oxigênio), levando à peroxidação lipídica e diminuição do peso corporal. O estudo também comprovou a atuação da curcumina sobre a biotransformação da AFB1, inibindo os citocromos relacionados à sua ativação. Além disso, foi comprovada a atuação da curcumina sobre a glutathione S transferase (GST), uma importante enzima desintoxicante, revertendo a redução na atividade da enzima induzida por AFB1.

Como já mencionado, a curcumina apresenta diversos efeitos hepatoprotetores que conferem vantagens para sua administração como quimiopreventivo. Apesar disso, a indução de lesão hepática por fatores como HBV e obesidade, está acompanhada de outros mecanismos, como estresse oxidativo, que favorece o microambiente hepático para o estabelecimento do carcinoma (LLOVET et al., 2021; SROKA et al., 2003).

4.2 Atuação antioxidante da curcumina na carcinogênese

O estresse oxidativo pode ser compreendido como o excesso de espécies reativas de oxigênio (ERO) e está relacionado com a progressão da doença hepática crônica e ao início do câncer (UCHIDA et al., 2020). Em condições fisiológicas normais, às mitocôndrias produzem ERO durante a cadeia de transporte de elétrons e são posteriormente reduzidas e convertidas em água (SROKA et al., 2003). O

balanço entre geração e eliminação de ERO é de grande importância para manter a homeostase e equilíbrio do organismo, nesse contexto, a presença de altos níveis de ERO podem levar ao desenvolvimento de diversas condições patológicas, incluindo doenças neoplásicas (VOSTRIKOVA et al., 2020; UCHIDA et al. 2020). Nos hepatócitos, as ERO são produzidas através do metabolismo de ácidos graxos livres nas mitocôndrias e microssomas. A apoptose induzida pelo ambiente inflamatório em hepatócitos também produz ERO, resultando na ativação das células estreladas hepáticas (HSCs) e na fibrogênese.

Foi relatado que o estresse oxidativo desempenha um papel vital na progressão do HCC e a curcumina apresenta efeitos positivos contra esse fator. Um estudo realizado *in vitro* demonstrou que a curcumina é capaz de inibir a angiogênese através da eliminação da produção de ERO em modelo *in vitro* de hepatocarcinogênese (SHAO et al., 2019). O projeto demonstrou que a curcumina induz a expressão de NRF2 (fator nuclear 2 relacionado ao eritróide) e glutatona (GSH) em células HepG2, tendo como efeito a resposta antioxidante. O estudo realizado por AFRIN e colaboradores demonstrou o efeito da curcumina sobre a NASH e o acúmulo de gordura no fígado. Nesse contexto, ao aumentar a metabolização de lipídios, a curcumina exerce efeito sobre a redução de ERO. Um outro estudo realizado por Li e colaboradores. investigou a atuação da curcumina em um modelo de células de câncer colorretal resistentes a 5-fluorouracil (5-FU) induzida por nicotinamida NA-metiltransferase (NNMT), uma importante enzima para o crescimento celular. Nesse modelo, a curcumina induziu a maior produção de ERO em linhas celulares que apresentavam alta expressão de NNMT provavelmente porque o polifenol utiliza esse mecanismo para inibir o crescimento tumoral. O aumento da produção de ERO levou a parada no ciclo celular e apoptose. A curcumina demonstrou ter esse efeito duplo ao modular a produção de ERO, assim a inibição de ERO está associada à hepatoproteção e seu efeito antioxidante, enquanto o aumento de ERO pode estar relacionado à ativação do NRF2.

O fator nuclear 2 relacionado ao eritróide (NRF2) é um importante regulador dos mecanismos de defesa celular, especialmente contra o estresse oxidativo. Este fator citoprotetor vital recruta diversos fatores antioxidantes e enzimas desintoxicantes de fase II para atuar como um sistema de defesa contra condições patológicas, como o NASH. Após a exposição à ERO, o NRF2 é liberado e

translocado do citoplasma para o núcleo para ativar seus genes alvo (MOTOHASHI et al., 2004; UCHIDA et al., 2020). Esse fator nuclear tem sido apontado como um importante hepatoprotetor e pode estar relacionado ao desenvolvimento do HCC (SHAO et al., 2019; LIU et al., 2023; WANG et al., 2022;) LIU et al. demonstraram, em modelo de carcinoma colorretal, que a curcumina ativa a via NRF2 através da indução de ERO e suprimir a metástase do câncer colorretal (CRC). O estudo realizado por WANG et al. também demonstrou que a curcumina exerce efeito regulando diversas proteínas quinases relacionadas à fosforilação e ativação de NRF2. SHAO e colaboradores demonstraram que o efeito antioxidante da curcumina está associado com o aumento da expressão de NRF2 e GSH, compostos que possuem a capacidade de induzir elementos de resposta antioxidante. O estudo clínico conduzido por PASTORELLI e colaboradores em pacientes portadores de câncer pancreático avançado, submetidos a tratamento com gentamicina, obteve resultados satisfatórios para a utilização de curcumina como tratamento complementar. Os achados indicaram que a atuação sinérgica da curcumina e controle da inflamação poderia estar relacionada à ativação de NRF2.

O sistema antioxidante da curcumina pode estar relacionado também a outros mecanismos. Em um estudo conduzido com camundongos machos adultos portadores de linfoma de Dalton (DL) com depleção do sistema de defesa antioxidante no fígado, foi relatado a correlação entre o efeito antioxidante da curcumina, o estresse oxidativo e a ativação de NF- κ B. Os camundongos DL foram distribuídos aleatoriamente em cinco grupos e três foram tratados com diferentes doses de curcumina. O estresse oxidativo nos camundongos DL foi confirmado pelos elevados níveis de peroxidação lipídica e de carbonilação de proteínas. Proteínas são carboniladas quando, após sua oxidação, há grupos carbonila (aldeídos e cetonas) ligados a cadeias laterais, ou são geradas através de clivagem oxidativa. Esse processo é irreversível e proteínas mal traduzidas são mais suscetíveis à oxidação, portanto, as proteínas carboniladas se acumulam durante o envelhecimento e em condições patogênicas. O acúmulo das proteínas carboniladas tem sido observado em diversas doenças, incluindo neoplasias (DAS et al., 2012). No estudo, foi relatado que a curcumina reduz a progressão do estresse oxidativo, inibindo o processo de pró-carbonilação no microambiente tumoral no fígado dos camundongos. Além desta, a peroxidação lipídica é um importante marcador do

estresse oxidativo. O malondialdeído (MDA) é um produto gerado durante a biossíntese de prostaglandinas e da peroxidação lipídica. O MDA induz a formação e crescimento tumoral, pois reage com as bases nucleicas para formar adutos e alterar o controle do ciclo celular e expressão gênica. Nesse contexto, as atividades anti-inflamatórias e antioxidantes da curcumina podem ser derivadas do aumento da expressão de enzimas envolvidas na desintoxicação dos produtos da peroxidação lipídica. O efeito antioxidante da curcumina também parece estar envolvido na expressão de enzimas antioxidantes, como a glutathione peroxidase (GPx) e GSH. A GPx é uma importante enzima que atua, principalmente, na desintoxicação de H₂O₂. No estudo, como os camundongos tiveram depleção de GSH, era esperado que houvesse uma regulação negativa de GPx estimulada pela superprodução de H₂O₂ no microambiente tumoral. A curcumina, nesse meio, elevou a expressão da isoforma da GPx envolvida na redução de H₂O₂, melhorando o sistema de defesa antioxidante. Além disso, o estudo demonstrou que existe uma correlação entre o sistema de defesa antioxidante, induzido pela curcumina, e a modulação da via NF- κ B, um agente chave na regulação da expressão de diversas moléculas envolvidas no fígado e no microambiente tumoral.

4.3 Atuação anti-inflamatória da curcumina na carcinogênese

A inflamação é um processo natural do organismo e está envolvido na defesa contra agentes patológicos no qual, através da liberação de mediadores pró-inflamatórios, como a COX-2, são reguladas diversas vias metabólicas. A inflamação crônica, processo no qual a liberação de mediadores é constante, é um dos fatores para o estabelecimento do câncer. Nesse contexto, agentes pró-inflamatórios, incluindo citocinas e quimiocinas, impulsionam a proliferação, invasão, angiogênese e metástase de células tumorais (MOSLEY et al., 2007; CAS et al., 2019; THÉRIAULT, 1998; STURM et al., 2017).

O fator nuclear kappa B (NF- κ B) foi indicado como um importante agente para o estabelecimento e evolução de células tumorais. O NF- κ B se refere a uma família de fatores de transcrição diméricos que modulam a expressão de inúmeros genes envolvidos no ciclo celular, apoptose e transformações neoplásicas (STURM et al.,

2017). Em células não estimuladas, o NF- κ B é deslocado para o citoplasma e complexado com inibidores específicos chamados I κ B, inativando-o. Em outro cenário, em células estimuladas, ocorre a fosforilação e degradação de I κ B, permitindo a translocação do fator de transcrição para o núcleo, ativando-o e ativando a expressão de genes alvos. Uma série de estudos sugere que a ativação desse fator está associada com a proteção de células contra apoptose ao passo induz a via de sinalização de sobrevivência e, inclusive, quimiorresistência e radiorresistência (YU et al., 2011; KHAN et al., 2012; STURM et al., 2017). Dessa forma, às células tumorais estimulam a ativação do NF- κ B ao passo que os agentes quimiopreventivos o suprimem.

Diversos estudos relataram a atuação da curcumina sobre a modulação da via NF- κ B. Um estudo clínico foi conduzido para avaliar os efeitos anti-inflamatórios da curcumina na NAFLD, no qual cinquenta pacientes portadores de NAFLD foram randomizados em dois grupos. Os grupos receberam 500 mg de curcumina ou placebo três vezes ao dia, durante o período de 12 semanas. Ambos os grupos foram aconselhados a seguir com uma dieta equilibrada e realizar atividades físicas de acordo com as diretrizes locais. Ao final do estudo, foi demonstrado que a suplementação de curcumina combinada a mudança no estilo de vida não é superior à modificação do estilo de vida por si só para o tratamento de NAFLD. Entretanto, foi identificado que o grupo que recebeu curcumina apresentou uma redução da expressão de NF- κ B. PASTORELLI e colaboradores também atribuíram o efeito anti-inflamatório da curcumina à inibição da via NF- κ B. No estudo clínico conduzido, cinquenta e dois pacientes portadores de câncer pancreático avançado ou metastático receberam um complexo de curcumina com fosfolípidios como terapia complementar da gencitabina (GEM). A associação se mostrou tão eficaz quanto a combinação de Nab-paclitaxel e gencitabina, com a vantagem de apresentar ausência de neurotoxicidade e menor toxicidade hematológica. As evidências encontradas confirmam a ação da curcumina na modulação da NF- κ B, reduzindo a sinalização de diversas vias pró-inflamatórias. Outro estudo clínico avaliou a ação da curcumina em pacientes com câncer de pâncreas avançado (DHILLON et al., 2008). Cerca de 25 pacientes receberam cápsulas de 1g de curcumina, administrada 8 vezes ao dia, totalizando 8g/dia. Os pacientes que apresentaram melhora ou doença estável após 8 semanas receberam terapia continuada com curcumina na mesma

dose e esquema. Foram observados efeitos antitumorais em dois pacientes, no qual um apresentou uma redução de 73% do tumor. Houve monitoramento de NF- κ B nos pacientes participantes e foi observado que a maioria dos pacientes teve menor expressão de NF- κ B e COX-2 após o tratamento com curcumina. Como o NF- κ B está envolvido na transcrição de diversos mediadores pró-inflamatórios, sua inibição também ocasiona na inibição da expressão de COX-2. LEE e colaboradores também avaliaram que uma das vias de modulação da COX-2 exercida pela curcumina está relacionada a ativação da AMPK.

Estudos pré-clínicos também demonstraram o efeito anti-inflamatório da curcumina ao modular o NF- κ B. Um estudo conduzido com camundongos também investigou a atuação da curcumina nessa via. DAS e colaboradores relataram que a atuação da curcumina na peroxidação lipídica pode ser uma via importante para a modulação do NF- κ B. A presença de ERO leva ao aumento da expressão e à translocação nuclear de NF- κ B. Dessa forma, como o microambiente tumoral possui uma alta concentração de ERO, é esperado que ocorra uma alta ativação da via NF- κ B. A curcumina, no estudo, demonstrou ter efeitos antioxidantes através do aumento da expressão de enzimas envolvidas na peroxidação lipídica, como GPx. Dessa forma, ocorre uma redução de ERO que leva à diminuição na expressão de NF- κ B. Além disso, o aumento da expressão de GPx leva, por si só, à inibição do NF- κ B, ao atenuar a ligação do fator ao DNA e, conseqüentemente, sua translocação (LI et al., 2001).

Yu e colaboradores também investigaram a ação da curcumina sobre NF- κ B utilizando um modelo de células cancerígenas gástricas. As células foram tratadas com curcumina combinada com dois quimioterápicos, doxorrubicina e etoposídeo, e comparadas com os efeitos causados pelos quimioterápicos isolados. Nesse modelo, foi investigado também a quimiorresistência induzida por NF- κ B que, devido a ativação prolongada, estimula a transcrição de genes anti-apoptóticos, permitindo que às células tumorais superem a apoptose induzida por quimioterápicos. A curcumina demonstrou ter efeito sinérgico aos quimioterápicos e potencializou a inibição de NF- κ B e regulação negativa dos mediadores anti-apoptóticos, atenuando a quimiorresistência em células tumorais. O estudo conduzido por SHAKIBAEI e colaboradores também associou a curcumina com quimioterápicos para investigar a potencialização do efeito terapêutico. Neste estudo foi utilizado um modelo de

carcinoma colorretal, o tratamento foi uma associação de curcumina com 5-FU e o mecanismo de ação foi associado às vias de sinalização de NF- κ B e c-SRC (do inglês, *proto-oncogene c-SRC*). Os mecanismos relacionados envolvem a alteração dos transcritos regulados por NF- κ B que tem relação com a apoptose. Durante o estudo, foi observado que o 5-FU estimulou a via NF- κ B, corroborando com o fato de que a quimioterapia e a radioterapia estimulam células tumorais e podem induzir a ativação de NF- κ B, potencializando os processos que levam à resistência tumoral. Um estudo conduzido *in vitro* e *in vivo* também demonstrou a sinergia entre os efeitos da curcumina e o 5-FU (XU et al., 2020). No estudo *in vitro*, células de hepatocarcinoma humano foram tratadas com curcumina isolada, ou 5-FU isolado ou curcumina combinada à 5-FU, demonstrando a inibição da expressão de COX-2 e a inibição da transferência de NF- κ B para o núcleo, com consequente inibição da via inflamatória, foi mais pronunciada nos grupos celulares tratados com curcumina, isolada ou combinada. Já no estudo *in vivo*, camundongos portadores de tumor hepático foram aleatorizados em quatro grupos: controle negativo, tratamento com curcumina, tratamento com curcumina + 5-FU e etanol absoluto. O ciclo total de tratamento foi de 29 dias. Os resultados *in vivo* e *in vitro* foram sinérgicos. A curcumina apresenta inibição da expressão de NF- κ B e COX-2, melhorando a sensibilidade do HCC ao quimioterápico. Dessa forma, a utilização de curcumina com quimioterápicos parece ser uma estratégia interessante para a utilização em casos de quimiorresistência.

4.4 Atuação da curcumina na angiogênese e metástase

A curcumina atua também em outros mecanismos que inibem a progressão do câncer (XU et al., 2013; ZIRONG et al. 2017; DUAN et al., 2014; CHEN, et al. 2022; SUBRAMANIAN et al., 2023). A fase de progressão é caracterizada por alterações irreversíveis e instabilidades que levam à uma automação maligna da neoplasia (PITOT, 1989; WESTON et al., 2003). Invasão, desenvolvimento de vasos sanguíneos e processo metastático são exemplos dos mecanismos comuns envolvidos na etapa final da carcinogênese (HEIDOR et al., 2020).

A metástase é um importante e complexo mecanismo pelo qual as células cancerígenas migram, invadem e estabelecem colônias em tecidos distantes do tecido neoplásico originário (WESTON et al., 2003). É um processo agressivo em que as células cancerígenas, e outros agentes envolvidos com o microambiente tumoral, fornecem estímulos e desempenham funções necessárias para promover a proliferação, migração e invasão tumoral (HANAHAN et al., 2011). Os fatores que favorecem a invasão de células tumorais de HCC incluem mutações p53, TGF α (do inglês, *Transformin Growth Factor Alpha*) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (TANG, 2001). O início do processo metastático demanda a migração e invasão de células que pode ocorrer através da transição epitélio-mesenquimal (EMT) (THIERY, 2009; DUAN, 2014). O EMT é o processo no qual as células cancerígenas epiteliais em tumores primários ganham propriedades migratórias e invasivas, perdendo sua polaridade celular e adesão célula-célula e se tornando células mesenquimais (SHAO et al. 2019). A metástase é particularmente relevante para pacientes com HCC, pois ocorre até mesmo em tumores pequenos (CRAIG et al., 2019). Os principais sítios extra-hepáticos alvos de metástase são os pulmões, linfonodos, ossos e glândulas renais (YU et al., 2020).

A angiogênese, processo de formação de vasos sanguíneos, é um processo necessário para a progressão e metástase tumoral (SATO et al., 2018; TANG, 2001). Neste processo, ocorre a diferenciação preferencial de certas células endoteliais, gerando *tip cells*, que passam a migrar e iniciar o crescimento de vasos. Na angiogênese saudável, a quantidade de *tip cells* é limitada, levando a uma expansão ordenada e organizada da vasculatura. Já na angiogênese tumoral, ocorre o excesso de sinais pró-angiogênicos, pela falta de inibidores deste processo, levando à formação exacerbada de *tip cells* e à migração de células endoteliais (WANG et al., 2015). Esse processo é induzido quando as HSCs e células inflamatórias tumorais liberam VEGF, um importante fator vasoativo que induz a formação de novos capilares a partir dos existentes nas proximidades, promovendo o desenvolvimento e formação do estroma tumoral (ZIRONG et al., 2018). Estudos avaliaram a relação entre a expressão de VEGF e HCC. Foi relatado que aproximadamente 36% dos tumores HCC expressavam VEGF e essa evidência estava associada a um maior índice de proliferação (CHOW et al., 1997). A expressão desse fator é controlada por STAT3 (do inglês, *Signal Transducer and*

Activator of Transcription 3), que ativa diretamente a expressão de VEGF, e HIF- α (do inglês, *Hypoxia-Inducible Factor 1-Alpha*), que ativa indiretamente a expressão de VEGF. Além disso, existe uma modulação em que a liberação de STAT3 induz a expressão de HIF-1 α , liberando ainda mais VEGF para o meio. A angiogênese tem papel fundamental para o desenvolvimento do HCC, pois este se trata de um dos tumores sólidos mais vascularizados (SHAO et al., 2019; LI et al., 2016; ZIRONG et al., 2018).

O efeito da curcumina sobre STAT3 foi avaliado em um estudo clínico conduzido por DHILLON e colaboradores. Nesse estudo, pacientes receberam 8 g de curcumina por via oral diariamente até a progressão do câncer pancreático. Foi realizado um estudo utilizando amostras de sangue dos pacientes para avaliar citocinas séricas a fim de correlacionar a curcumina e a expressão de fatores como NF- κ B e STAT3. Foi comprovado que a utilização de curcumina levou a uma redução de STAT3, demonstrando a modulação do polifenol nessa via.

Estudos indicam que as células cancerígenas estimulam o efeito Warburg para propiciar a proliferação (CHEN et al., 2015). O efeito Warburg consiste no aumento da taxa de captação de glicose e produção preferencial de lactato, mesmo na presença de oxigênio (SCHWARTZ et al., 2017), dessa forma, pode favorecer o microambiente tumoral ao acidificar o meio e torná-lo propício para a proliferação de células cancerígenas (LIBERTI et al., 2016). O estudo realizado por CHEN e colaboradores, investigou a atuação da curcumina sobre a AMPK e a via p53. Através da ativação de AMPK e da via p53, a curcumina induz a inibição da síntese de diversas macromoléculas celulares, incluindo o complexo mecanístico alvo de rapamicina-1 (mTORC1), portanto, inibe a tradução de proteínas necessárias para o crescimento celular, incluindo o HIF-1 α (DONG et al., 2013). Com a inibição desse fator, a AMPK induz o efeito anti-Warburg. O efeito da curcumina sobre a expressão de HIF-1 α também foi confirmado no estudo *in vitro* realizado por DUAN e colaboradores. A hipóxia é comum em microambientes tumorais e é causada pela neovascularização aberrante da massa tumoral de rápido crescimento (VAUPEL et al., 2007). O HIF-1 α , mediador chave da resposta celular à hipóxia que está com expressão elevada em diversos tipos de carcinoma, incluindo o HCC, consiste em um domínio de degradação dependente de oxigênio que medeia a estabilidade regulada por oxigênio. (DONG et al., 2013; CHAN et al., 2005). Em condições

normais, ocorre a degradação do HIF-1 α pela via ubiquitina-proteassoma. Já na hipóxia, a subunidade do HIF-1 α permanece estável e é translocado para o núcleo, regulando a expressão de genes-alvo. Estes, por sua vez, modulam uma série de processos celulares, como a angiogênese, sobrevivência celular e EMT, facilitando a progressão tumoral e metástase (NYBERG et al., 2008). Foi demonstrado que o acúmulo de HIF-1 α em células de HCC está associado ao aumento da migração e capacidade de invasão celular ao facilitar o processo EMT. Dessa forma, a curcumina pode inibir o crescimento, migração e invasão de células HCC em condições de hipóxia ao estabilizar o HIF-1 α , sem afetar a transcrição do fator, inibindo seu acúmulo no microambiente tumoral. O estudo conduzido por SHAO e colaboradores, também demonstrou que a expressão de HIF-1 α é um fator decisivo para a regulação positiva de VEGF e a formação de vasos. Desse modo, a curcumina apresentou efeitos anti-angiogênicos e antiproliferativos ao inibir a expressão do VEGF através da sua ação sobre HIF-1 α , supressão da expressão de IL-6 e SDF-1 (do inglês, *Stromal cell-derived factor-1*) e a produção de ERO. ZIRONG et al. também demonstraram *in vivo* e *in vitro* o efeito da curcumina sobre VEGF, treonina quinase 1 (AKT) e as proteínas da via de sinalização fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K). A literatura sugere que a via de sinalização PI3K é uma das mais ativas em neoplasias, com alterações de 30% a 50% em tumores humanos (SURVANA et al., 2017). Na ativação de PI3K, ocorre o envolvimento de AKT na membrana celular, levando a mudanças conformacionais, fosforilação e ativação de AKT. A ativação de PI3K/AKT leva a uma cascata de fosforilações que colaboram com a proliferação, sobrevivência e crescimento celular, além de estar envolvida na ativação da expressão de VEGF (SURVANA, et al. 2017). A ativação aberrante dessa via é normalmente encontrada em diversos modelos de carcinoma, pois corrobora com a angiogênese e crescimento tumoral (ZIRONG et al., 2018). No estudo conduzido com células H22 e camundongos, foi demonstrado que a curcumina inibe a expressão de VEGF e a sinalização PI3K/AKT (ZIRONG et al., 2018). Em outro estudo *in vitro*, realizado por WEI e colaboradores., foi analisado o papel da curcumina na modulação de VEGF e HMGB1, uma proteína nuclear e extracelular ligada ao processo inflamatório, no contexto do câncer gástrico. A atuação da curcumina sobre essa proteína já havia sido demonstrada em outros estudos (AFRIN et al., 2017). O HMGB1 é altamente expresso em carcinomas e regula a expressão de VEGF para promover a linfangiogênese. A curcumina exerce

efeito antiangiogênico ao regular negativamente a expressão de VEGF e HMGB1, suprimindo a linfangiogênese das células cancerígenas gástricas. Além do efeito sobre VEGF e seus estimuladores, a curcumina parece ter efeito sobre EMT. O estudo realizado por SHAO e colaboradores demonstrou que a secreção de SDF-1 e IL-6 (Interleucina-6) por HSCs pode induzir a EMT e, além disso, facilita a formação de metástase. Os mecanismos de quimioatração envolvem CTGF (do inglês, *connective tissue growth factor*), SDF-1, VEGF, associados à angiogênese e atração de células cancerígenas, e IL-6, associada à resposta pró-inflamatória, e indicam, portanto, que o estroma circundante desempenha papel importante na atração de células de hepatocarcinoma metastáticos das lesões primárias. O efeito supressor da curcumina sobre o carcinoma foi demonstrado através da eliminação da produção de ERO, sugerindo que estes desempenham papel fundamental no efeito inibitório da curcumina no HCC. Os ERO podem induzir danos ao DNA e causar instabilidade do genoma, interferindo na atividade de fatores de transcrição e afetando a expressão gênica. Ademais, a produção de ERO está associada a EMT em diversos tumores (DUAN et al., 2014; LEI et al., 2014).

A via de sinalização da Wnt (do inglês *Wingless-related integration site*) parece ser importante para o desenvolvimento cancerígeno. A via Wnt é constituída por glicoproteínas ricas em cisteínas que estão envolvidas com os processos de diferenciação, polarização e migração celular (XU et al., 2013). A sinalização *downstream* mais estudada é a via dependente de β -catenina, denominada via Wnt canônica. Nesse sentido, a β -catenina é translocada e acumulada no núcleo, podendo se ligar ao fator intensificador para ativar a transcrição de genes alvo. Esta via está frequentemente alterada em carcinomas, principalmente aqueles que acometem o trato gastrointestinal (XU et al., 2013). Um estudo *in vitro* realizado com modelo de HCC demonstrou que a curcumina suprime a proliferação tumoral ao interagir com a via de sinalização Wnt/ β -catenina. O mecanismo envolve a ligação da curcumina ao domínio Dvl do receptor de Wnt, comprovada por meio de simulação docking molecular, impedindo o recrutamento das proteínas necessárias para ativar a resposta da ligação de Wnt-receptor. Além disso, a curcumina, através de uma cascata de fosforilação, causa a inativação de β -catenina, destruindo o complexo. Dessa forma, não ocorre o acúmulo de β -catenina no núcleo, inviabilizando a via de sinalização Wnt/ β -catenina e a transcrição de genes alvos.

4.5 Morte celular induzida por curcumina na carcinogênese

A apoptose e a autofagia são processos envolvidos com a morte celular programada e apresentam importante mecanismo de ação quimiopreventiva da curcumina. A autofagia é um processo vital para a autodigestão, degradação e manutenção da homeostase celular (D'ARCY, 2019). É um mecanismo que desempenha papel importante na carcinogênese, uma vez que a autofagia pode remover organelas danificadas de células senescentes e, como consequência, prevenir a instabilidade cromossômica (LIANG et al., 2009). Estudos demonstraram que a expressão nuclear do p53, um importante supressor tumoral, pode ativar a autofagia e a apoptose através de uma variedade de vias de sinalização, incluindo a ativação da AMPK (JIANG et al., 2021; CHEN et al., 2010). Além disso, o p53 também pode induzir a autofagia através da inibição de mTORC1 (CHEN et al., 2010). O achado do estudo de LIU e colaboradores implica que a curcumina apresenta efeitos antioxidantes e pró-oxidativos dependendo da dose e do tipo de células. Nesse contexto, em células não cancerosas, doses baixas de curcumina provocam efeito antioxidante esperado. Por outro lado, em células cancerígenas, concentrações mais elevadas de curcumina induz autofagia e produção de ERO.

A indução de morte celular em células cancerígenas causada pela curcumina foi demonstrada em diversos outros estudos, como o realizado por LIANG e colaboradores que demonstrou a indução de piroptose pelo polifenol. A piroptose é uma forma de morte celular programada, caracterizada intumescência que resulta na ruptura da membrana celular, liberando o conteúdo celular e induzindo a ativação de resposta inflamatória (TAN et al., 2021). O mecanismo envolvido nesse efeito está relacionado ao aumento da expressão de Gasdermina E (GSDME), proteína envolvida na piroptose e imunidade antitumoral, bem como à expressão de proteínas envolvidas na piroptose. A família de gasderminas (GSDM), composta por 6 membros, é predominantemente expressa no trato gastrointestinal e está relacionada em diversas doenças, incluindo distúrbios inflamatórios e câncer (XIA, 2020). Seu mecanismo antitumoral envolve a ativação da caspase-3, uma enzima pró-apoptótica, que cliva a GSDM entre o terminal N, ativando-a, e clivando, também, o domínio formador de poros. Com isso, poros não seletivos são formados na membrana celular, causando intumescência e consequente ruptura da membrana, levando a piroptose celular (XIA, 2020; KOVACS et al., 2017). O estudo

realizado por WANG e colaboradores também demonstrou o efeito da curcumina em induzir piroptose através da ativação de NLRP3, uma proteína endógena formada por poros que pode ser ativada e clivada pela Caspase-1. O estudo demonstrou que, após a formação dos poros na membrana plasmática, mediadores pró-inflamatórios são secretados e recrutam neutrófilos para os tecidos. Com isso, a infiltração tecidual de neutrófilos, com consequente intumescência, leva à morte celular por apoptose. ZHOU e colaboradores também demonstraram a capacidade da curcumina em induzir piroptose em células cancerígenas. Em um estudo *in vitro*, a curcumina foi responsável por estimular a clivagem da gasdermina D (GSDMD) e, por consequência, induzir piroptose em células de modelo de câncer leucêmico. LIANG e colaboradores também demonstraram que, através da sinalização ERO, a curcumina é capaz de promover piroptose em células HepG2 em modelo de HCC. O achado desse estudo indica que a regulação de ERO induzida pela curcumina pode promover a morte celular, principalmente a piroptose, em células cancerígenas do fígado.

4.6 Biodisponibilidade, absorção e segurança da curcumina na quimioprevenção do câncer

A eficácia da curcumina no desenvolvimento do HCC foi avaliada em numerosos estudos, com resultados promissores. Os mecanismos de ação desse polifenol são diversos e envolvem a inibição do crescimento, metástase e proliferação tumoral, além de induzir morte celular nas células cancerígenas. Entretanto, a baixa solubilidade aquosa da curcumina implica na redução de sua eficácia real no tratamento e prevenção de doenças.

A curcumina (1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil) hepta-1,6-dieno-3,5-diona), um diferuloilmetano, é o principal componente bioativo derivado do rizoma da *Curcuma longa* (PREETHA, et al., 2003). Sua estrutura química é simétrica e apresenta dois grupos fenólicos orto-metoxilados e uma porção β -dicetona α,β -insaturada em sua cadeia (PRASAD, 2014; HEWLINGS et al., 2017; KHAN et al., 2012), conforme representado na **figura 1**.

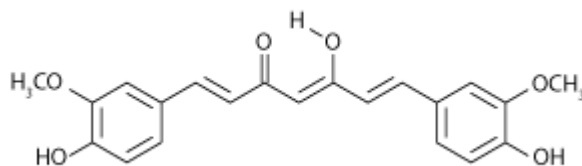


Figura 1. Estrutura química da curcumina.

O grupo β -dicarbonil apresenta tautomerismo ceto-enol dependente de pH, no qual em pH inferior a 7 a forma cetona prevalece e, por outro lado, em pH superior a 7 ocorre na forma enólica (PRIYADARSINI, 2009). Conseqüentemente, o ambiente químico estabelece o comportamento da ligação intermolecular da porção β -dicetona, onde o próton pode estar e não disponível para realizar a ligação de H com outras moléculas (NARDO et al., 2008). Em circunstâncias fisiológicas, o tautômero enol pode interagir com diversas moléculas encontradas no meio aquoso, como plasma e citoplasma, através de ligações de hidrogênio causadas por essa fração (HEGER, 2014) e, também, pelos grupos hidroxila presentes nas porções fenólicas. Além disso, os grupos metoxi são capazes de mediar interações intermoleculares e atuar como acceptor de ligação de hidrogênio por meio dos elétrons de valência da porção éter (HEGER, 2014).

Ao ser administrada oralmente, a curcumina apresenta uma baixa absorção no intestino delgado acompanhada de uma alta taxa de metabolismo redutivo e conjugativo no fígado, com posterior eliminação pela vesícula biliar (CAS et al., 2019). Além disso, a curcumina apresenta alta taxa de ligações às proteínas dos enterócitos que causam a modificação estrutural da molécula, impedindo sua ligação aos alvos biológicos (TABANELLI et al., 2021). A biodisponibilidade de nutracêuticos é estritamente dependente dos processos de biotransformação que ocorrem no trato gastrointestinal e da quantidade de compostos ativos acessíveis que sobram para absorção (CAS et al., 2019). O fígado é o principal local de metabolismo da curcumina, no qual ocorre o processo de biotransformação de fase I com a redução das ligações duplas por redutases nos enterócitos e hepatócitos, gerando seu principal metabólito, o glicuronídeo de curcumina. Após, o metabolismo de fase II é bastante ativo tanto com a curcumina quanto com seus metabólitos de fase I (HEGER et al., 2014). A curcumina também pode ser alvo de metabolismo

alternativo através da microbiota intestinal. Descobriu-se que a *Escherichia coli* é capaz de reduzir a curcumina (CAS et al., 2019)

De acordo com a **tabela 2**, pacientes com NAFLD foram randomizados para receber aconselhamento sobre modificação no estilo de vida, acompanhado de uma suplementação por via oral de 1,5 g de cápsulas de curcumina ou a mesma quantidade de placebo por 12 semanas. O estudo demonstrou que a curcumina é segura e bem tolerada visto que nenhum dos participantes relatou quaisquer efeitos adversos. Apesar disso, a suplementação de curcumina associada à modificação do estilo de vida não se mostrou superior à modificação do estilo de vida isoladamente (SAADATI et al., 2019). Este resultado pode ter relação com a baixa biodisponibilidade da curcumina e, conseqüentemente, índice terapêutico reduzido.

Um estudo duplo-cego e controlado por placebo, realizado com 72 pacientes portadores de câncer colorretal em estágio III, avaliou a eficácia de curcuminóides para o tratamento do câncer. Os pacientes foram suplementados com 500 mg/dia de cápsulas de curcuminóides ou placebo durante 8 semanas. Foram avaliados a taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR), os níveis séricos da proteína C-reativa (CRP) e de citocinas pró-inflamatórias. O estudo, ao final, demonstrou uma diferença significativa nos resultados de ESR e CRP, além de uma significativa melhora nos escores funcionais e na qualidade de vida global, para o grupo que recebeu suplementação de curcuminóides (PANAHI et al., 2021).

Um estudo de fase II com vinte e cinco pacientes portadores de câncer de pâncreas avançado foi realizado para determinar a atividade biológica da curcumina oral. Os pacientes elegíveis receberam uma suplementação diária de 8 g de curcumina, em cápsulas, pelo período de 8 semanas. Durante o estudo, amostras de plasma dos pacientes foram coletadas antes de receberem a dose inicial de curcumina, bem como 1, 2, 6, 24, 48 e 72 horas, dia 8 e 4 semanas após o dia 1, enquanto recebiam a suplementação de curcumina, sem alterar a dose. Não foram observados efeitos tóxicos relacionados ao tratamento. Os níveis plasmáticos de curcumina foram examinados e observou-se a detecção apenas de níveis baixos de curcumina, no entanto, alguns pacientes apresentaram atividade biológica da curcumina. O estudo conclui que a curcumina oral é tolerada sem toxicidade em doses de 8 g/dia por até 18 meses. Apesar da biodisponibilidade comprometida, a

curcumina demonstrou exercer efeitos biológicos sobre o câncer (DHILLON et al., 2008).

Outro estudo de fase II, realizado com vinte e oito pacientes diagnosticados com câncer colorretal metastático foram randomizados para receber FOLFOX (ácido fólico + 5-FU + oxaliplatina) ou a associação de FOLFOX com 2 g/dia curcumina. A associação com curcumina foi bem tolerada, mas não foi observada diferença significativa nos escores de neurotoxicidade entre os braços. Houve uma análise de curcuminóide em amostras plasmáticas dos pacientes, com a detecção do glicuronídeo de curcumina persistindo no plasma por aproximadamente 24h. Os pacientes que receberam suplementação de curcumina tiveram alterações negativas menores nos escores funcionais, de sintomas e de saúde global. Dessa forma, a terapia complementar com curcumina representou um tratamento seguro e tolerável com potencial para proporcionar benefícios ao paciente (HOWELLS et al., 2019).

Um estudo multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego com 50 pacientes portadores de colite ulcerativa leve à moderada, tratados com mesalazina, foram suplementados com cápsulas de curcumina ou placebo 3 g/dia em dose única durante 1 mês. O desfecho primário foi a remissão clínica, sendo observada em 14 dos 26 pacientes que receberam curcumina e em 0 dos 24 pacientes que receberam placebo. O perfil de segurança da curcumina foi tido como bom e tolerado, não associado ao aumento da taxa de efeitos adversos. O estudo sugere que a curcumina pode ser considerada como uma terapia complementar com mesalazina (LANG et al., 2015).

Outro estudo também relacionou a utilização de curcumina como terapia complementar. Em um estudo de fase II, de braço único e centro único, cinquenta e dois pacientes diagnosticados com câncer pancreático avançado e tratados com gencitabina (GEM), receberam suplementação de 2 g/dia de curcumina Meriva®, um complexo de fosfolipídios. A principal toxicidade observada foi hematológica, esperada de acordo com o esquema de dose intensa de GEM. Os resultados obtidos demonstraram que a associação de curcumina com GEM é tão eficaz quanto a combinação de quimioterápicos, com a vantagem de ser menos tóxica. As evidências sugerem que a curcumina complexada com fosfolipídios é segura e tolerável, sendo uma boa opção para terapia complementar.

Apesar do perfil seguro e tolerável, a curcumina tem seu potencial terapêutico atenuado devido a seu desfavorável perfil farmacocinético. Por este motivo, é observado que a maioria dos estudos clínicos utilizam doses altas de curcumina. Para superar essa barreira, alguns estudos sugerem uma série de estratégias, como a utilização de latenciação, análogos de curcumina e sistemas carreadores de fármacos.

4.7 Análogos, modificações moleculares, sistemas carreadores e perspectivas para a curcumina na quimioprevenção do câncer

Um dos maiores desafios da terapia com curcumina evidenciado nos estudos clínicos, é o perfil farmacocinético/farmacodinâmico (PK/PD) desfavorável. Uma forma de superar esse obstáculo é utilizar estratégias que visam otimizar o perfil farmacocinético da curcumina, como o emprego de análogos, latenciação e nanotecnologia (**Tabela 3**).

Muitas estratégias foram desenhadas para otimizar a eficácia terapêutica da curcumina, incluindo o desenho e síntese de novos análogos. A utilização de análogos e derivados de curcumina foi explorada no estudo de SUBRAMANIAN e colaboradores no qual um derivado indol da curcumina foi sintetizado para melhorar a solubilidade em meio aquoso da molécula. Esse derivado apresenta melhor atividade anticancerígena se comparado a curcumina, apresentando um valor IC_{50} (metade da concentração inibitória máxima) de 14 μM para a ação em células cancerígenas do fígado enquanto a literatura aponta que o valor da curcumina é de $>20 \mu M$ (SUBRAMANIAN et al., 2023). A indução de citotoxicidade do derivado indol segue mecanismos semelhantes aos da curcumina, com a indução de morte celular através da diminuição da expressão de proteínas anti-apoptóticas. HE e colaboradores também avaliaram a utilização de um derivado sintético de curcumina, a hidrazinocurcumina (HZC), em ratos. A HZC apresenta vantagens farmacocinéticas frente a curcumina, como melhor solubilidade e biodisponibilidade, que viabilizam a utilização de menores doses desse derivado. O estudo demonstrou que a HZC tem efeitos anticancerígenos em concentrações nanomolares. Além disso, foi demonstrado no estudo que a HZC induz, de forma muito mais acentuada,

a apoptose em células cancerígenas, apresentando, portanto, um efeito antitumoral mais forte do que a curcumina. A síntese e utilização de um recente derivado de estrutural de curcumina, C0818 [cloridrato de 3,5-(E)-bis(3-metoxi-4-hidroxibenzal)-4-piperidinona] foi avaliado em um estudo *in vitro* conduzido por ABDELMOATY e colaboradores. O derivado possui uma porção da curcumina que está relacionada com as propriedades citotóxicas da molécula. Esse derivado demonstrou ter ação pró-apoptótica superior à curcumina, atuando em mecanismos semelhantes, mas de forma potencializada. Como demonstrado nos estudos, a utilização de análogos e derivados de curcumina sugere ser uma terapia promissora para o HCC ao superar desafios PK/PD e apresentar mecanismos semelhantes à curcumina. No entanto, há necessidade de mais evidências para avaliar questões como eficácia e segurança.

A latenciação também pode ser uma abordagem interessante para esse fim. Esse processo consiste na transformação do fármaco em forma de transporte inativo, no qual é necessária uma reação química e enzimática para liberar a porção ativa do fármaco no local alvo (CHUNG et al., 2005). A abordagem de pró-fármacos pode ser uma alternativa para melhorar as características farmacocinéticas da curcumina. MUANGNOI e colaboradores realizaram uma modificação molecular na curcumina para formar um pró-fármaco, dietildissuccinato de curcumina (CurDD). O CurDD apresentou uma melhor estabilidade química e maior atividade antiproliferativa quando comparado à curcumina. Além disso, esse pró-fármaco apresentou maior distribuição tecidual e maior área sob a curva de concentração plasmática versus tempo de curcumina após administração oral e intravenosa. O CurDD, assim como todo pró-fármaco, requer bioconversão antes de exibir atividades farmacológicas, no caso do estudo realizado, o processo foi realizado a partir de células Caco-2. Além da melhora do perfil farmacocinético, CurDD apresentou um perfil farmacodinâmico superior à da curcumina, no qual os efeitos citotóxicos contra as células HepG2 foram melhores. Essa otimização do perfil farmacológico foi atribuída à melhor estabilidade metabólica do derivado CurDD. Como a curcumina é altamente metabolizada, baixas quantidades do polifenol conseguiram permear as monocamadas Caco-2 e não foram detectadas no estudo. Dessa forma, os efeitos biológicos da curcumina foram preservados e otimizados nesse modelo. Nesse mesmo sentido, o estudo realizado por JIANG e colaboradores envolveu a conjugação da curcumina à hidroxietilamido hidrofílico

derivado de alimentos (HES) através de uma ligação éster, gerando um conjugado anfifílico HES-CUR que foi, posteriormente, automontado em nanopartículas uniformes. A formação do conjugado auxiliou na melhora das características farmacocinéticas da curcumina, como solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade. O HES é um polímero biodegradável semissintético, amplamente utilizado como agente de aumento do volume plasmático, que possui alta solubilidade em meio aquoso, baixa sensibilidade e nenhuma característica de rejeição de proteínas, além de, comprovadamente, prolongar a meia-vida de medicamentos (PERNER et al., 2012; HERT et al., 2014). O estudo avaliou os efeitos antitumorais do complexo HES-CUR e comparou-os frente aos efeitos já conhecidos da curcumina. O conjugado HES-CUR apresentou atividade antiproliferativa maior do que a curcumina. Além disso, o conjugado demonstrou induzir vias apoptóticas e autofágicas mediadas por mitocôndrias através da redução significativa das metaloproteinases da matriz (MMP), facilitando a depleção de ATP e prejudicando o funcionamento mitocondrial. Esse achado demonstra que o efeito biológico da curcumina pode ser otimizado com a melhora do perfil farmacocinético.

Outras tecnologias, como o uso de lipossomas, nanopartículas, complexos fosfolipídios e micelas também podem ser empregadas para otimizar o perfil farmacocinético da curcumina. A nanotecnologia é uma alternativa promissora para otimizar a efetividade de fármacos e diversas estratégias nesse sentido foram empregadas com a curcumina (YALLAPU et al., 2010). Um estudo avaliou a utilização de nanopartículas dendrossomais. A síntese do sistema nanocarreador consistiu na formação de lipossomas modulares com dendrímeros monodispersos, contendo curcumina, sendo posteriormente nanoencapsulados. A formação do sistema melhorou a biodisponibilidade da curcumina e as características farmacodinâmicas, como a indução de apoptose em células cancerígenas. A criação do sistema possibilitou que uma quantidade maior de curcumina fosse entregue ao alvo biológico, possibilitando a otimização de seu perfil farmacodinâmico (CHAMANI et al., 2016). A utilização de uma formulação fitossomal de curcumina na avaliação dos efeitos anticancerígenos do polifenol contra HCC foi desenvolvida por TENG e colaboradores e conduzida em camundongos transgênicos. Em comparação com a curcumina não formulada, a curcumina fitossomal demonstrou ter efeitos significativamente maiores na supressão da formação de HCC relacionado ao HBV.

Além disso, a formulação fitossomal exibiu um efeito anti-inflamatório superior à versão não formulada da curcumina. Por outro lado, a curcumina fitossomal demonstrou ter um efeito comparável à curcumina na supressão da ativação oncogênica do mTOR.

Além de estratégias utilizando somente a curcumina como protagonista das formulações, o polifenol pode ser combinado a outros nutraceuticos que tenham sinergia com seus mecanismos. Nesse sentido, ZHENG e colaboradores desenvolveram nanopartículas carregadas com curcumina e resveratrol, em modelos de células de hepatocarcinoma humano, e demonstraram que a combinação traz sinergismo para o tratamento de HCC. O resveratrol, um composto polifenólico, tem sido apontado em diversos estudos como um promissor nutraceutico quimiopreventivo em modelos de carcinoma mamário, colorretal e hepático com mecanismos que envolvem a via de sinalização STAT3, ativação de caspases e aumento da expressão de p53, sendo estes mecanismos semelhantes ao da curcumina. Ademais, por ser um polifenol, o resveratrol apresenta um perfil farmacocinético comprometido, assim como a curcumina (AMINI et al., 2021; VERNOUSFADERANI et al., 2021; SONG et al., 2021). No estudo, foi desenvolvido um sistema carreador baseado em nanotecnologia utilizando um sistema DDSs-PEG (1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[maleimida (polietilenoglicol)-2000) aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA). A utilização de PEG prolonga o tempo de circulação sanguínea do sistema e a formulação, como um todo, melhorou o perfil farmacocinético dos dois polifenóis. Além disso, o efeito terapêutico se mostrou superior ao dos nutraceuticos administrados de forma isolada, demonstrando que o efeito sinérgico dos polifenóis se apresenta como uma estratégia benéfica para combater o HCC.

De forma geral, as alterações moleculares e desenvolvimento de sistemas carreadores trazem uma perspectiva promissora para a utilização da curcumina, superando seu perfil farmacocinético desfavorável. Além disso, a curcumina pode ser utilizada como terapia complementar para pacientes portadores de carcinomas, auxiliando na redução da quimiorresistência e na melhora do efeito terapêutico de quimiopreventivos (HOWELLS et al., 2019; XU et al., 2020; SHAKIBAE et al., 2013).

5. CONCLUSÃO

Os estudos *in vitro* e *in vivo* descritos nesta revisão demonstram o potencial anticancerígeno da curcumina na quimioprevenção do HCC ao modular diversas vias relacionadas com a hepatocarcinogênese. Os efeitos da curcumina na modulação do processo de desenvolvimento do HCC envolvem mecanismos antioxidantes, anti-inflamatórios, anti-angiogênicos e anti-metastáticos. Os diferentes modelos experimentais abordados nesta revisão corroboram e trazem evidências favoráveis para a utilização da curcumina como agente quimiopreventivo do HCC, como demonstrado na **figura 2**.

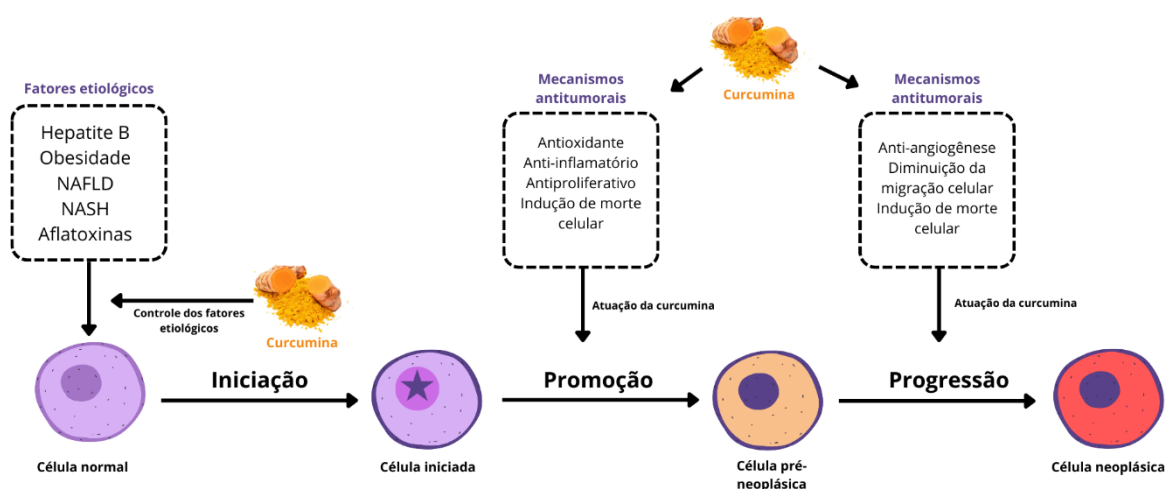


Figura 2. Mecanismos de ação da curcumina como agente quimiopreventivo. A curcumina apresenta efeitos sobre os fatores etiológicos do HCC ao intervir em diversas vias de sinalização e impedir que mecanismos associados a doenças crônicas não transmissíveis, infecção por HBV e exposição à aflatoxinas levem à iniciação de células normais. Já na fase de promoção da carcinogênese, a curcumina desempenha papel antioxidante, anti-inflamatório, antiproliferativo como forma de intervir na evolução tumoral, além de induzir apoptose em células iniciadas. Por fim, a curcumina também é capaz de intervir na fase de progressão através da diminuição da migração celular, inibição e diminuição na expressão de fatores que levam à angiogênese e indução de morte celular em células pré-neoplásicas.

A utilização da curcumina para o controle do HCC se apresenta como uma alternativa eficaz e de baixo custo, por se tratar de um composto encontrado na alimentação. Além disso, estudos pré-clínicos demonstraram os benefícios da utilização da curcumina em terapias complementares, no qual, por meio de mecanismos anti-inflamatórios, a curcumina inibe proteínas envolvidas no processo

de quimiorresistência, atuando, portanto, na melhora do efeito terapêutico de quimioterápicos. A segurança da curcumina foi testada em estudos clínicos, que demonstraram ser uma molécula segura e tolerável. Entretanto, apesar do promissor efeito terapêutico, a curcumina possui um perfil farmacocinético desfavorável que impacta, principalmente, sua biodisponibilidade, causando a atenuação de seus efeitos biológicos.

A busca por tecnologias e estratégias que otimizem o perfil farmacocinético e subsequente perfil farmacodinâmico foi avaliada em diferentes estudos. O uso de análogos e derivados sintéticos se mostrou promissora. Nesse caso ocorre a utilização de grupos farmacofóricos relacionados ao efeito biológico desejado, com a melhora da solubilidade e biodisponibilidade da molécula. Além destes, a utilização de latenciação, nanotecnologia e sistemas carreadores se apresentam como alternativas promissoras para superar a barreira farmacocinética da curcumina e acentuar seus inúmeros efeitos anticancerígenos visando a melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Além do emprego de sistemas de administração, como nanopartículas e lipossomas, utilizando somente a curcumina como agente protagonista, a utilização de outros compostos pode ser benéfica para o efeito quimiopreventivo. Estudos demonstrados nesta presente revisão sugeriram que a curcumina tem efeito sinérgico com medicamentos quimioterápicos e pode, até mesmo, potencializar o efeito destes quando administrada concomitantemente. Entretanto, visando a suplementação para obter um efeito quimiopreventivo, a utilização de curcumina combinada a outros nutracêuticos pode ser uma alternativa interessante. Nesse contexto, foi investigado o sinergismo entre uma formulação envolvendo curcumina e resveratrol para o tratamento de HCC, demonstrando que os polifenóis potencializam o efeito quimiopreventivo e a administração simultânea se mostrou superior aos compostos isolados. Apesar do potencial terapêutico da formulação, ambos polifenóis apresentam os perfis farmacocinéticos comprometidos, impactando seus efeitos biológicos. Essa barreira pode ser superada com a utilização de sistemas de administração, como nanopartículas e lipossomas. Nesse sentido, a utilização de nanopartículas carregadas com curcumina e resveratrol pode auxiliar na resolução da baixa biodisponibilidade e solubilidade, sem afetar as características farmacodinâmicas que os compostos apresentam. A preservação do perfil

farmacodinâmico é uma vantagem que nanotecnologia traz, pois, modificações estruturais, como no caso do desenvolvimento de análogos e a utilização de latenciação, pode prejudicar as estruturas farmacofóricas que apresentam os efeitos biológicos de interesse, além de alterar as características toxicológicas e de segurança dos compostos. Por outro lado, a nanotecnologia ainda se apresenta como uma tecnologia nova e, portanto, com alto investimento para seu desenvolvimento, o que impacta em um alto custo para ser repassado para os pacientes, podendo influenciar na acessibilidade e adesão à suplementação. Mais estudos ainda são necessários para avaliar a melhor estratégia para superar a barreira farmacocinética da curcumina e sua utilização com outros compostos bioativos. Apesar disso, a utilização da curcumina como agente quimiopreventivo se mostra potencialmente segura e viável.

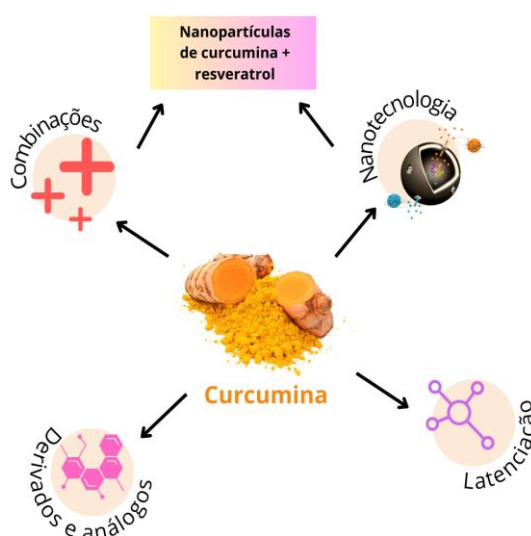


Figura 3. Esquema de estratégias tecnológicas e modificações estruturais utilizando curcumina. Para melhorar seu perfil farmacocinético, podem ser empregadas alterações estruturais, como é o caso da latenciação, estratégia que utiliza sistemas de transporte moleculares para formar pró-fármacos. Além disso, podem ser desenvolvidos análogos e derivados estruturais que utilizam grupos farmacofóricos responsáveis pelos efeitos biológicos desejáveis. No caso de sistemas de liberação, pode ser empregado a nanotecnologia, utilizando sistemas fitossomais e dendrossomais, por exemplo, para otimizar características como solubilidade da molécula. A utilização de combinações, como uso de resveratrol, e nanotecnologia pode ser empregada para o desenvolvimento de nanopartículas carregadas com curcumina e resveratrol, otimizando o perfil farmacocinético dos polifenóis sem alterar suas estruturas moleculares.

6. REFERÊNCIAS

SANTOS, F. A. C. et al. Mortalidade por Câncer de Fígado e Vias Biliares no Brasil: Tendências e Projeções até 2030. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 65, n. 4, p. 1-11, 2019.

SINGAL, A. G; LAMPERTICO, P; NAHON, P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. **J Hepatol.**, v. 72, n. 2, p. 250-261, fev. 2020.

SIEGEL, R. L. et al. Cancer Statistics, 2021. CA: **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 1, p. 7-33, jan. 2021.

GOMES, M. A; PRIOLLI, D. G; TRALHÃO, J. G; et al. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 5, p. 514-524, set. 2013.

ABDELMOATY, A. A. A. et al. C0818, a novel curcumin derivative, induces ROS-dependent cytotoxicity in human hepatocellular carcinoma cells in vitro via disruption of Hsp90 function. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 43, n. 2, p. 446-456, fev. 2022.

CHUNG, M. C. Latentiation and advanced drug transport forms. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, jun. 2005.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). **Câncer de fígado**. Brasil, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/figado>> Acesso em: 27 de fevereiro de 2023.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (Estados Unidos). **Curcumin (Curcuma, Turmeric) and Cancer (PDQ®)–Health Professional Version**. Estados Unidos, 2022. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/curcumin-pdq#>> Acesso em: 02 de março de 2023.

CRAIG, A. J. et al. Tumour evolution in hepatocellular carcinoma. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 17, p. 139-152, dez. 2019.

LLOVET, J. M. et al. Hepatocellular carcinoma. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 7, n. 6, dez. 2021.

CHAMANI, F. Evaluation of MiR-34 Family and DNA Methyltransferases 1, 3A, 3B Gene Expression Levels in Hepatocellular Carcinoma Following Treatment with Dendrosomal Nanocurcumin. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 17, n. S3, p. 219-224, 2016.

ARNOLD, M. et al. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. **Gastroenterology**, v. 159, n. 1, p. 335-349, jul. 2020.

THÉRIAULT, G. Câncer ocupacional e mecanismos carcinogênicos. In: BARRETO, M. L; et al. Epidemiologia, serviços e tecnologias em saúde. Rio de Janeiro: **Editora FIOCRUZ**, n. 3, p.139-152, 1998.

HEIDOR, R. et al. Bioactive Compounds from Fruits and Vegetables and Cancer Prevention In: ONG, T. P.; MORENO, F. S. Nutrition and Cancer Prevention: From Molecular Mechanisms to Dietary Recommendations. São Paulo: **The Royal Society of Chemistry**, 2020. p. 13-23.

WESTON, A. et al. Multistage Carcinogenesis. In: KUFÉ, D. W.; POLLOCK, R. E.; WEICHSELBAUM, R. R.; et al., Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition. Hamilton (ON): **BC Decker**, 2003.

OLIVEIRA, P. A. et al. Chemical carcinogenesis. **Annals of the Brazilian Academy of Sciences**, v. 79, n. 4, p. 593-616, 2007.

MEHTA, R. The potential for the use of cell proliferation and oncogene expression as intermediate markers during liver carcinogenesis. **Cancer Lett.**, v. 93, n. 1, p. 85-102, jun. 1995.

GOMES-CARNEIRO, M. R; RIBEIRO-PINTO, L. F; PAUMGARTTEN, F. J. Environmental risk factors for gastric cancer: the toxicologist's standpoint. **Cad Saúde Pública**, v. 13, n. 1, p. 27-38, 1997.

PITOT, H. C. Progression: The Terminal Stage in Carcinogenesis. **Jpn J Cancer Res.**, v. 80, n. 7, p. 599-607, jul. 1989.

PENNY, K. L. et al. The challenges for cancer chemoprevention. **Chem Soc Ver.**, v. 44, n. 24, p. 8836-8847, dez. 2015.

STEINMERTZ, K. A. et al. Vegetables, fruit and cancer prevention: a review. **J Am Diet Assoc**, v. 96, p. 1027-1039, 1996.

FLORA, S. D. et al. Overview of mechanisms of cancer chemopreventive agents. **Mutation Research**, v. 591, n. 1-2, p. 8-15, dez. 2005.

DUVOIX, A. et al. Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. **Cancer Letters**, v. 223, n. 2, p. 181-190, jun. 2005.

MIRZAEI, H. et al. Phytosomal curcumin: A review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies. **Biomed Pharmacother**, v. 85, p. 102-112, jan. 2017.

MOSLEY, C. A. et al. Highly Active Anticancer Curcumin Analogues. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 595, p. 77-103, 2007.

HANAHAN, D. et al. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646-674, mar. 2011.

BANSAL, R. S. et al. Advanced Drug-Delivery Systems of Curcumin for Cancer Chemoprevention. **Cancer Prev Res (Phila)**, v. 8, n. 4, p. 1158-1171, ago. 2011.

YALLAPU, M. M. et al. Fabrication of curcumin encapsulated PLGA nanoparticles for improved therapeutic effects in metastatic cancer cells. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 351, p. 19-29, 2010.

SROKA, Z. et al. Hydrogen peroxide scavenging, antioxidant and anti-radical activity of some phenolic acids. **Food and Chemical Toxicology**, v. 41, p. 753-758, jun. 2003.

KUTTAN, G. K. et al. Antitumor, Anti-Invasion, And Antimetastatic Effects Of Curcumin. **Food and Chemical Toxicology**, v. 41, p. 173-18, jun. 2003.

LIU J. Y. et al. Inhibitory effects of curcumin on protein kinase C activity induced by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in NIH 3T3 cells. **Carcinogenesis (Lond.)**, v. 14, p. 857-861, 1993.

HUANG T. S. et al. Suppression of c-Jun/AP-1 activation by an inhibitor of tumor promotion in mouse fibroblast cells. **Proc. Natl. Acad. Sci**, v. 88, p. 5292-5296, 1991.

HUANG M. T. et al. Inhibitory effects of curcumin on tumor promotion and arachidonic acid metabolism in mouse epidermis Wattenberg. **Cancer Chemoprevention**, p. 375-391, 1992.

PANAHI, Y. et al. Molecular mechanisms of curcumins suppressing effects on tumorigenesis, angiogenesis and metastasis, focusing on NF- κ B pathway. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 28, p. 21-29, abr. 2016.

CAS, M. D. et al. Dietary Curcumin: Correlation between Bioavailability and Health Potential. **Nutrients**, v. 11, n. 9, p. 2147, set. 2019.

ESATBEYOGLU T. et al. Rimbach G. Curcumin-from molecule to biological function. *Angew. Chemistry*, v. 51, p. 5308–5333, 2012.

SHARMA, R. A. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumina. **Adv Exp Med Biol**, v. 595, p. 453-470, 2007.

KHAN, M. A. et al. Synthesis and anti-inflammatory properties of some aromatic and heterocyclic aromatic curcuminoids. *Bioorganic Chemistry*, v. 40, p. 30-38, fev. 2012.

TAVARES, M. G. C. et al. As principais atividades de curcuminóides: uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 13, p. 1-10, out. 2022.

MASUDA, T. et al. Chemical studies on antioxidant mechanism of curcuminoid: analysis of radical reaction products from curcumin. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 47, p. 71-77, 1999.

TABANELLI, R. et al. Improving Curcumin Bioavailability: Current Strategies and Future Perspectives. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 10, p. 1715, out. 2021.

ROTHER, E. T. Revisão Sistemática x Revisão Narrativa. **Act Paul Enferm**, v.20, n. 2, p. 1, 2007.

YANG, J. D. et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 16, n. 10, p. 589-604, 2019.

SATO S. et al. Sulforaphane Inhibits Liver Cancer Cell Growth and Angiogenesis. **Cancer Research**, v. 06, n. 04, 2018.

PRASAD, S. The Chemistry of Curcumin: From Extraction to Therapeutic Agent. **Molecules**, v. 19, n. 12, p. 20091-20112, dez. 2014.

OPUSTILOVÁ, K. et al. Physico-Chemical Study of Curcumin and Its Application in O/W/O Multiple Emulsion. **Foods**, v. 12, n. 7, p. 1394, mar. 2023.

HEWLINGS, S. J; KALMAN, D. S. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. **Foods**, v. 6, n. 10, p. 92, out. 2022.

TRUJILLO, J. et al. Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings. **Redox Biology**, v. 1, n. 1, p. 448-456, 2013.

PRIYADARSINI, K. I. Photophysics, photochemistry and photobiology of curcumin: Studies from organic solutions, bio-mimetics and living cells. **Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews**, v. 10, n. 2, p. 81-95, jun. 2009.

OBREGÓN-MENDOZA, M. A. et al. High Yield Synthesis of Curcumin and Symmetric Curcuminoids: A “Click” and “Unclick” Chemistry Approach. **Molecules**, v. 28, n. 1, p. 289, 2023.

RIBEIRO, T. S. **Quimioprevenção do carcinoma hepatocelular com compostos bioativos dos alimentos**: o potencial do sulforafano e suas perspectivas revisadas. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

NARDO, L. et al. Role of H-bond formation in the photoreactivity of curcumin. **Journal of Spectroscopy**, v. 22, p. 187-198, 2008.

HEGER, M. et al. The Molecular Basis for the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Curcumin and Its Metabolites in Relation to Cancer. **Pharmacological Reviews**, v. 66, n. 1, p. 222-307, jan. 2014.

AZUINE, M. A; BHIDE, S. V; Chemopreventive effect of turmeric against stomach and skin tumors induced by chemical carcinogens in Swiss mice. **Nutr. Cancer**, v. 17, p. 77-83, 1992.

PREETHA, A. et al. Curcumin and cancer: An “old-age” disease with an “age-old” solution. **Cancer Letters**, v. 267, n. 1, p. 133-164, ago. 2008.

THOMPSON, A. et al. Hepatic stellate cells: central modulators of hepatic carcinogenesis. **BMC Gastroenterol.**, v. 15, p. 15-63, mai. 2015.

FRIEDMAN, S. L. Hepatic Stellate Cells: Protean, Multifunctional, and Enigmatic Cells of the Liver. **Physiol Rev.**, v. 88, n. 1, p. 125-172, 2008.

HENDERSON, N. C. et al. Liver fibrosis: cellular mechanisms of progression and resolution. **Clin. Sci. (Lond)**, v. 112, n. 5, p. 265-280, 2007.

LI, W. et al. Hedgehog Signaling Activation in Hepatic Stellate Cells Promotes Angiogenesis and Vascular Mimicry in Hepatocellular Carcinoma. **Cancer Invest.**, v. 34, n. 9, p. 424-430, out. 2016.

FAOUZI, S. et al. Myofibroblasts are responsible for collagen synthesis in the stroma of human hepatocellular carcinoma: an in vivo and in vitro study. **J Hepatol.**, v. 30, n. 2, p. 275-284, fev. 1999.

THIERY, J. P. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. **Cell.**, v. 139, n. 5, p. 871-890, nov. 2009.

SHAO, S. et al. Curcumin Suppresses Hepatic Stellate Cell-Induced Hepatocarcinoma Angiogenesis and Invasion through Downregulating CTGF. **Oxid Med Cell Longev.**, p. 1-12, 2019.

LEI, J. et al. α -Mangostin inhibits hypoxia-driven ROS-induced PSC activation and pancreatic cancer cell invasion. **Cancer Lett.**, v. 347, n. 1, p. 129-138, mai. 2014.

DONG, Z. et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha: molecular-targeted therapy for hepatocellular carcinoma. **Mini Rev Med Chem**, v. 13, p. 1295-1304, 2013.

VAUPEL, P. et al. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. **Cancer Metastasis Rev**, v. 26, p. 225-239, 2007.

CHAN, D. A. et al. Coordinate regulation of the oxygen-dependent degradation domains of hypoxia-inducible factor 1 alpha. **Mol Cell Biol.**, v. 25, p. 6415-6426, 2005.

NYBERG, P. et al. Tumor microenvironment and angiogenesis. **Front Biosci**, v. 13, p. 6537-6553, 2008.

HARDIE, D. G. et al. LKB1 and AMPK and the cancer-metabolism link - ten years after. **BMC Biol**, p. 11-36, abr. 2013.

IMAMURA, K. et al. Cell cycle regulation via p53 phosphorylation by a 5'-AMP activated protein kinase activator, 5-aminoimidazole- 4-carboxamide-1-beta-D-ribofuranoside, in a human hepatocellular carcinoma cell line. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 287, n. 2, p. 562-567, 2001.

HARDIE, D. G. et al. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. **Nat Rev Mol Cell Biol**, v. 13, n. 4, p. 251-262, 2012.

SCHWARTZ, L. et al. The Warburg Effect and the Hallmarks of Cancer. **Anticancer Agents Med Chem**, v. 17, n. 2, p. 164-170, 2017.

LIBERTI, M. V. et al. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? **Trends Biochem Sci**, v. 41, n. 3, p. 211-218, jan. 2016.

CHEN, Y. et al. Investigation and experimental validation of curcumin-related mechanisms against hepatocellular carcinoma based on network pharmacology. **J Zhejiang Univ Sci B**, v. 23, n. 8, p. 682-698, ago. 2022.

D'ARCY, M. S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. **Cell Biol Int**, v. 43, n. 6, p. 582-592, jun. 2019.

LIANG, C. et al. Autophagy genes as tumor suppressors. **Curr Opin Cell Biol**, vol. 22, n. 2, p. 226-233, abr. 2010.

CHENG, N. et al. Autophagy and tumorigenesis. **FEBS Lett**, v. 584, n. 7, p. 1427-1435, abr. 2010.

JIANG, L. et al. Hydroxyethyl Starch Curcumin Enhances Antiproliferative Effect of Curcumin Against HepG2 Cells via Apoptosis and Autophagy Induction. **Front Pharmacol.**, p. 12, nov. 2021.

HERT, S. D. et al. Why hydroxyethyl starch solutions should NOT be banned from the operating room. **Anaesthesiol Intensive Ther**, v. 46, n. 5, p. 336-341, nov. 2014.

PERNER, A. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. **N Engl J Med**, v. 367, n. 2, p. 124-134, jul. 2012.

TAN, Y. et al. Pyroptosis: a new paradigm of cell death for fighting against cancer. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 40, n. 153, mai. 2021.

XIA, S. Biological mechanisms and therapeutic relevance of the gasdermin family. **Mol Aspects Med**, v. 76, ago. 2020.

KOVACS, S. B. et al. Gasdermins: Effectors of Pyroptosis. **Trends Cell Biol**, v. 27, n. 9, p. 673-684, set. 2017.

CARBONE, M. et al. Tumour predisposition and cancer syndromes as models to study gene–environment interactions. **Nature Reviews Cancer**, v. 20, n. 9, p. 533–549, 2020.

STURM, C. et al. Brassica-Derived Plant Bioactives as Modulators of Chemopreventive and Inflammatory Signaling Pathways. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 9, p. 1890, 2017.

ZHOU, Y. et al. Curcumin activates NLRC4, AIM2, and IFI16 inflammasomes and induces pyroptosis by up-regulated ISG3 transcript factor in acute myeloid leukemia cell lines. **Cancer Biol Ther**, v. 23, n. 1, p. 328-335, dez. 2022.

CHEN, M. et al. High-mobility group box 1 promotes hepatocellular carcinoma progression through miR-21-mediated matrix metalloproteinase activity. **Cancer Res**, v. 75, p. 1645-1656, 2015.

SUBRAMANIAN, S. et al. Indole curcumin combats metastatic HBV-positive hepatocellular carcinoma by inhibiting cell proliferation, migration, and matrix metalloproteinase-9 activity. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 19, n. 2, p. 265-272, mar. 2023.

JIANG, Y. et al. The Mechanisms of HBV-Induced Hepatocellular Carcinoma. **J Hepatocell Carcinoma**, v. 8, p. 435-450, mai. 2020.

THONGSRI, P. et al. Curcumin inhibited hepatitis B viral entry through NTCP binding. **Sci Rep**, v. 11, set. 2021.

SINGAL, A. K. et al. Meta-analysis: oral anti-viral agents in adults with decompensated hepatitis B virus cirrhosis. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 35, n. 6, p. 674-689, mar. 2012.

HERRSCHER, C. et al. Hepatitis B virus entry into HepG2-NTCP cells requires clathrin-mediated endocytosis. **Cell Microbiol**, v. 22, n. 8, ago. 2020.

MCGLYNN, K. A. et al. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. **Hepatology**, v. 73, n.1, p. 4-13, 2021.

CHANG, M. H. et al. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. **Gastroenterology**, v. 151, n. 3, p. 472-480, 2016.

AFRIN, R. Curcumin ameliorates liver damage and progression of NASH in NASH-HCC mouse model possibly by modulating HMGB1-NF- κ B translocation. **International Immunopharmacology**, v. 44, p. 174-182, mar. 2017.

SHAH, P. A. NAFLD-related hepatocellular carcinoma: The growing challenge. **Hepatology**, v. 77, n. 1, p. 323-338, jan. 2023.

DHAMIJA, E. Non-alcoholic fatty liver disease associated with hepatocellular carcinoma: An increasing concern. **Indian J Med Res**, v. 149, n. 1, p. 9-17, jan. 2019.

HUANG, D. Q.; EL-SERAG, H. B.; LOOMBA, R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 18, n. 4, p. 223–238, 2020.

MOTOHASHI, H. et al. Small Maf proteins serve as transcriptional cofactors for keratinocyte differentiation in the Keap1-NRF2 regulatory pathway. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 101, n. 17, p. 6379-6384, abr. 2004.

LIU, C. et al. Curcumin activates a ROS/KEAP1/NRF2/miR-34a/b/c cascade to suppress colorectal cancer metastasis. **Cell Death Differ**, v. 30, n. 7, p. 1771-1785, jul. 2023.

LEE, Y. K. et al. Curcumin Exerts Antidifferentiation Effect through AMPK α -PPAR- γ in 3T3-L1 Adipocytes and Antiproliferatory Effect through AMPK α -COX-2 in Cancer Cells. **J Agric Food Chem**, v. 57, n. 1, p. 305-310, dez. 2008.

LEFF, T. et al. Review: peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and its role in the development and treatment of diabetes. **Exp Diabetes Res**, v. 5, n. 2, p. 99-109, abr. 2004.

MAGNUSSEN, A. et al. Aflatoxins, h-epatocellular carcinoma and public health. **World J Gastroenterol**, v. 19, n. 10, p. 1508-1512, mar. 2014

ZHANG, N. Y. et al. Curcumin Prevents Aflatoxin B1 Hepatotoxicity by Inhibition of Cytochrome P450 Isozymes in Chick Liver. **Toxins (Basel)**, v. 8, n. 11, p. 327, nov. 2016.

WANG, Y. et al. Curcumin mitigates aflatoxin B1-induced liver injury via regulating the NLRP3 inflammasome and NRF2 signaling pathway. **Food and Chemical Toxicology**, v. 161, p. 112823, mar. 2022.

UCHIDA, D. et al. Oxidative Stress Management in Chronic Liver Diseases and Hepatocellular Carcinoma. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1576, mai. 2020.

VOSTRIKOVA, S. M.; GRINEV, A. B.; GOGVADZE, V. G. Reactive Oxygen Species and Antioxidants in Carcinogenesis and Tumor Therapy. **Biochemistry (Moscow)**, v. 85, n. 10, p. 1254–1266, 2020.

LI, G. et al. Curcumin Reverses NNMT-Induced 5-Fluorouracil Resistance via Increasing ROS and Cell Cycle Arrest in Colorectal Cancer Cells. **Biomolecules**, v. 11, n. 9, p. 1295, set. 2021.

LI, Q. et al. GPx-1 Gene Delivery Modulates NF κ B Activation Following Diverse Environmental Injuries Through a Specific Subunit of the IKK Complex. **Antioxidants and Redox Signaling**, v. 3, n. 3, p. 415-432, jul. 2001.

DAS, L. et al. Anti-carcinogenic action of curcumin by activation of antioxidant defence system and inhibition of NF- κ B signalling in lymphoma-bearing mice. **Biosci Rep**, v. 32, p. 161-170, 2012.

SAADATI, S. et al. Curcumin and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo controlled clinical trial. **BMC Gastroenterol**, v. 19, p. 133, jul. 2019.

YU, L. L. et al. Curcumin reverses chemoresistance of human gastric cancer cells by downregulating the NF- κ B transcription factor. **Oncology Reports**, v. 26, p. 1197-1203, jul. 2011

SHAKIBAEI, M. et al. Curcumin Enhances the Effect of Chemotherapy against Colorectal Cancer Cells by Inhibition of NF- κ B and Src Protein Kinase Signaling Pathways. **PLoS One**, v. 8, n. 2, e. 57218, fev. 2013.

XU, T. et al. Synergistic Effects of Curcumin and 5-Fluorouracil on the Hepatocellular Carcinoma In vivo and vitro through regulating the expression of COX-2 and NF- κ B. **J Cancer**, v. 11, n. 13, p. 3955-3964, abr. 2020.

DHILLON, N. et al. Phase II Trial of Curcumin in Patients with Advanced Pancreatic Cancer. **Clin Cancer Res**, v. 14, n. 14, p. 4491-4499, jul. 2008

LANG, A. et al. Curcumin in Combination With Mesalamine Induces Remission in Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 13, n. 8, p. 1444-1449.

PASTORELLI, D. et al. Phytosome complex of curcumin as complementary therapy of advanced pancreatic cancer improves safety and efficacy of gemcitabine: Results of a prospective phase II trial. **Pharmacological Research**, v. 132, p. 72-79, jun. 2018.

PANAHI, Y. Effects of Curcuminoids on Systemic Inflammation and Quality of Life in Patients with Colorectal Cancer Undergoing Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial. **Adv Exp Med Biol**, p. 1-9, 2021.

CHOW, N. H. et al. Expression of vascular endothelial growth factor in normal liver and hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical study. **Hum Pathol**, v. 28, p. 698-703, 1997.

YU, Y. et al. Colon metastasis from hepatocellular carcinoma: a case report and literature review. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 18, n. 1, 2020.

TANG, Z. Y. Hepatocellular Carcinoma-Cause, Treatment and Metastasis. **World J Gastroenterol**, v. 7, n. 4, p. 445-454, ago. 2001.

SUVARNA, V. et al. Phytochemicals and PI3K Inhibitors in Cancer—An Insight. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, 2017.

WEI, D. et al. Curcumin inhibits the lymphangiogenesis of gastric cancer cells by inhibition of HMGB1/VEGF-D signaling. **Int J Immunopathol Pharmacol**, v. 33, jun. 2019.

XU, M. X. et al. Curcumin suppresses proliferation and induces apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells via the Wnt signaling pathway. **International Journal of Oncology**, v. 43, p. 1951-1959, 2013.

HOWELLS, B. et al. Curcumin combined with FOLFOX chemotherapy is safe and tolerable in patients with metastatic colorectal cancer in a randomized phase IIa trial. **The Journal of Nutrition**, v. 149, n. 7, p. 1133-1139, 2019.

MUANGNOI, C. et al. Curcumin diethyl disuccinate, a prodrug of curcumin, enhances anti-proliferative effect of curcumin against HepG2 cells via apoptosis induction. **Sci Rep**, v. 9, p. 11718, ago. 2019.

TENG, C. F. Chemopreventive Effect of Phytosomal Curcumin on Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma in A Transgenic Mouse Model. **Scientific Reports**, v.

ZIRONG, P. et al. Curcumin inhibits hepatocellular carcinoma growth by targeting VEGF expression. **Oncology letters**, v. 15, p. 4821-4826, 2018.

LIANG, W. F. et al. Curcumin Activates ROS Signaling to Promote Pyroptosis in Hepatocellular Carcinoma HepG2 Cells. **In Vivo**, v. 35, n. 1, p. 249-251, fev. 2021.

AMINI, P. et al. Resveratrol induces apoptosis and attenuates proliferation of MCF-7 cells in combination with radiation and hyperthermia. **Curr Mol Med**. v. 21, n. 2, p. 142-150, 2021.

VERNOUSFADERANI, E. K. et al. Resveratrol and colorectal cancer: a molecular approach to clinical researches. **Curr Top Med Chem**. v. 21, n. 29, p. 2634-2646, 2021.

SONG, F. et al. Resveratrol inhibits the migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition in liver cancer cells through up- miR-186-5p expression. **Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban**. v. 50, n. 5, p. 582-590, out. 2021.

ZHENG, Y. et al. Curcumin- and resveratrol-co-loaded nanoparticles in synergistic treatment of hepatocellular carcinoma. **Nanobiotechnology**, v. 20, n. 1, p. 339, 2022.

16/10/2023



Data e assinatura da aluna

16/10/2023



Data e assinatura do orientador