



LITERATURA

TÍTULO: **Luteolina**

Página 1 de 5

SUGESTÃO DE FÓRMULA

Luteolina.....5mg
Veículo.....qsp.....2 ml
pH= 6,5

**ATIVIDADE ANTIOXIDANTE
ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA
COADJUVANTE TRATAMENTO CÂNCER**

Luteolina

Luteolin é um flavonóide, mais precisamente um dos principais bioflavonóides cítricos. Tal como a maioria dos flavonóides, possui excelente poder antioxidante, antiinflamatório, e propriedades anti-tumorais. É encontrado em grandes quantidades no amendoim, tomilho, salsa, hortelã, manjerição, erva aipo e alcaçofra.

Sua atividade antioxidante é dada através do seu mecanismo de ação que consiste em sequestrar espécies reativas de oxigênio e nitrogênio.

Possui também potente atividade antiinflamatória através da inibição do fator nuclear Kappa β (NF κ β) - responsável pela sinalização de células imunes.

INDICAÇÕES E ESTUDOS CLÍNICOS

1.1 ANTIOXIDANTE

Assim como a maioria dos flavonóides, a Luteolina é considerada um excelente antioxidante. Espécies reativas de oxigênio (ROS) são grupos de reativos diversos, de vida curta, contendo espécies de oxigênio, tais como superóxido ($O_2 \cdot^-$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical hidroxila ($\cdot OH$), oxigênio singlete (1O_2) e radical peróxil lipídico ($LOO \cdot$). Os ROS servem como segundos mensageiros de sinalização celular, mas sua produção excessiva resulta em stress oxidativo e danos ao DNA, lípidos, proteínas envolvidas no câncer, bem como nas doenças neurodegenerativas e cardiovasculares. Luteolina foi encontrada para inibir ROS resultantes da indução por danos aos lípidos, DNA e proteínas.

Múltiplos mecanismos podem explicar os efeitos antioxidantes da luteolina.

A) Luteolina possui a função de “varredor” de ROS através de sua própria oxidação. Possui as estruturas essenciais para a atividade antioxidante do flavonóide: 3', 4'-hidroxilação, a presença de uma ligação dupla entre os carbonos 2 e 3, e um grupo carbonila em carbono 4. O átomo de hidrogênio a partir de um grupo hidroxila aromático pode ser doado aos radicais livres. Como um composto aromático, luteolina pode suportar elétrons desemparelhados em torno do sistema M-eletrônico.



LITERATURA

TÍTULO: **Luteolina**

Página 2 de 5

B) Luteolina inibe a geração de ROS-oxidases. Por exemplo, inibe $O_2 \cdot^-$ - formado por atividade inibidora xantina oxidase. No entanto, não é claro se em células de mamíferos luteolin afeta geração ROS na mitocôndria, local de geração principal do ROS, embora interfira com a cadeia mitocondrial de elétrons em células transporte em parasita.

C) Luteolina pode exercer o seu efeito antioxidante, protegendo ou melhorando os antioxidantes endógenos, tais como glutatona-S-transferase (GST), glutatona redutase (GR), superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT).

D) Luteolina inibe diretamente as enzimas que catalisam a oxidação dos componentes celulares. Por exemplo, suprime lipoxigenase, ciclo-oxigenase, e formação de malonaldeído ácido ascórbico-estimulada em lípideos do fígado.

E) Luteolina pode quelar os íons de metais de transição responsáveis pela geração de ROS e, portanto, inibir reação lipoxigenase, ou suprimir a oxidação metal-dependente.

2.2 ATIVIDADE ESTROGÊNICA E ANTI-ESTROGÊNICA

Estrogênios são hormônios envolvidos na proliferação e diferenciação de células-alvo. Em resposta aos estrogênios, o receptor de estrogênio (ER) é ativado para estimular a síntese de DNA e proliferação celular. Os flavonóides são naturalmente fitoestrogênios, pois eles podem ligar em ERs e ativar suas vias de sinalização. Devido ao fato da luteolina possuir atividade estrogênica potente em baixas concentrações, pode ser um agente útil na terapia de reposição hormonal. No entanto, existem relatos mostrando os efeitos anti-estrogênicos da luteolina. O mecanismo por trás deste efeito aparentemente contraditório pode ser atribuído à sua baixa atividade estrogênica relativa quando se liga aos ERs. Os flavonóides se ligam e ativam ERs quando o estrogênio é deficiente. No entanto, devido à sua atividade fraca em relação ao estrogênio, que é 103 a 105 vezes menor do que 17- β -estradiolluteolin, eles podem funcionar como agentes anti-estrogênicos através da competição com estrogênios para a ligação com ERs. Outro mecanismo responsável pela atividade anti-estrogênica da luteolina deve-se ao fato de que este inibe a aromatase, cuja função é aromatizar os andrógenos e produzir estrógenos. Além disso, reduz o nível de expressão ER através da transcrição e inibição do gene ER ou degradação do potenciador da proteína ER. Luteolina vem sendo estudada para se ligar a sítios nucleares do tipo II e de forma irreversível para competir pela ligação de estradiol nestes locais. A etiologia da mama, próstata, ovário e câncer endometrial está associada com atividade estrogênica. Assim, o consumo de luteolina na dieta pode reduzir o risco destes cânceres através da regulação do estrógeno induzindo seus efeitos celulares. Com efeito, luteolina, bem como outros flavonóides, são capazes de inibir a síntese de DNA e proliferação de células epiteliais mamárias e células de câncer de mama induzidos por estrogênios, tanto in vitro como in vivo.

2.2 ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA

A inflamação é um dos mecanismos de defesa do organismo contra a infecção. No entanto, a inflamação crônica pode resultar em doenças prejudiciais, tais como artrite, doença pulmonar obstrutiva crônica, e câncer. Durante a inflamação, macrófagos são ativados por várias moléculas, incluindo citocinas do hospedeiro e as toxinas dos patógenos. Lipopolissacarídeo (LPS), um componente de membrana externa de bactérias Gram-negativas, é uma endotoxina comum e gatilho para a inflamação. Os macrófagos ativados produzem moléculas vigorosamente inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral α (TNF α), as



LITERATURA

TÍTULO: **Luteolina**

Página 3 de 5

interleucinas (ILs), e os radicais livres (ROS e espécies de azoto reactivos, RNS), levando ao recrutamento de células inflamatórias, tais como neutrófilos e linfócitos, para o local da infecção e a depuração dos patógenos. A Luteolina exerce seu efeito antiinflamatório através da supressão da produção dessas citocinas e suas vias de transdução de sinal. Experimentos com animais mostram que a luteolina inibe LPS ou bactérias induzida por inflamação in vivo. Pré-tratamento de macrófagos murinos (RAW 264,7) com luteolina inibiu LPS-estimulado e libertou TNF α e IL-6, que foi associado com o bloqueio de LPS induzida por ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B) e mitogênio-cinase de proteína activada (MAPK).

2.4 ATIVIDADE ANTI-CANCERÍGENA

A carcinogênese é um processo duradouro e multi-estágio que resulta da expansão clonal de células mutantes. Um processo típico cancerígeno pode ser dividido em três etapas: iniciação, promoção e progressão. Durante a iniciação, um potencial carcinogênio (pró-mutagênico) é convertido para um agente mutagênico por enzimas, tais como citocromo P450. O agente mutagênico, em seguida, reage com o DNA para induzir alteração genética irreversível incluindo mutações, transversões, transições e/ou pequenas deleções no DNA. Durante a fase de promoção, alterações na expressão do genoma ocorrem para favorecer o crescimento e proliferação celular. Durante a fase de progressão da tumorigenicidade é estabelecido e torna-se irreversível, que é caracterizada pela instabilidade cariótica e crescimento maligno de uma maneira descontrolada. As células transformadas adquirem um número de alterações características, incluindo a capacidade para proliferar de maneira independente, invadindo os tecidos circundantes e metastizar para locais distantes. Estas propriedades das células cancerosas são refletidos por alterações nas vias de sinalização celular que controlam a proliferação celular, motilidade e sobrevivência em células normais. Luteolina é capaz de interferir com quase todas as características de células cancerosas, principalmente através dos seguintes mecanismos:

A) Inibição Citocromo P450 e outras enzimas

Inibe citocromo P450 (CYP) 1, bem como enzimas da família, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1. Com isso ele causa ativação mutagênica de agentes cancerígenos. Suprimindo estas enzimas, ele reduz a geração de ativos, tais como agentes mutagênicos benzo [a] pirenodiol epóxido - metabólito cancerígeno tabaco-específico.

B) Inibição da Proliferação Celular

A inibição da proliferação irrestrita, que é muitas vezes devido a perda de controle do ciclo celular, permite que as células cancerosas formem tumores. Tal como muitos outros flavonóides, luteolina é capaz de inibir a proliferação de células cancerosas derivados de quase todos os tipos de cânceres, principalmente por meio de regulação do ciclo celular.

C) Eliminação de células transformadas por indução de apoptose

A proliferação descontrolada de células mutantes devido à falta de morte celular programada ou apoptose está intimamente associada com a tumorigênese. A resistência das células cancerosas à apoptose é adquirido através de uma variedade de mudanças bioquímicas que também contribuem para a redução de respostas das células à terapia antineoplásica. A apoptose é um processo altamente regulador da morte celular que é crítico para a manutenção da homeostase do tecido, bem como a prevenção do desenvolvimento do câncer. Duas vias de apoptose, a via receptor de morte (extrínseca) e a via (intrínseca) mitocondrial, são estabelecidas durante a evolução. A via intrínseca envolve a incapacitação funcional das mitocôndrias por membros pró-apoptóticos da família BCL2, incluindo Bax, Bak e Bik, que causam a perda de potencial de mitocôndrias e liberação do citocromo c para ativar a caspase 9, que em sua vez, ativa caspases executoras (-3, -7) e destrói as proteínas celulares. A via extrínseca é iniciada pela ligação de citocinas da família TNF (TNF α , Fas e TNF-



LITERATURA

TÍTULO: **Luteolina**

Página 4 de 5

relacionada com indução de apoptose do ligando TRAIL,) com os seus receptores cognatos de morte, para ativar caspase 8, que por sua vez ativa caspases executor a jusante. Luteolina mata células cancerosas através da indução de morte celular por apoptose em muitos tipos de células cancerosas, incluindo o carcinoma epidermóide, leucemia, tumor pancreático, e hepatoma. Embora os mecanismos subjacentes de apoptose induzida da luteolina sejam complexos, eles podem ser generalizadas como quebrar a sobrevivência da célula e causar equilíbrio através da morte por apoptose, quer aumentando ou diminuindo a sobrevivência de sinalização nas células cancerosas.

D) Anti-Angiogênese

Devido à falta de alimentação suficiente e de oxigênio, os tumores não vasculares não podem crescer além de um diâmetro de 1-2 mm. A angiogênese é um processo que gera novos vasos sanguíneos, ela é crítica para o crescimento de tumor sólido e metástase. Crescendo em um microambiente hipóxico, as células tumorais secretam fatores angiogênicos, tais como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e metaloproteases de matriz (MMP) para desencadear a angiogênese. Luteolina age neste contexto como um potente inibidor da angiogênese. Em um modelo murino de xenoinxerto de tumor, luteolin inibiu o crescimento tumoral e angiogênese de tumores xenográficos.

E) Anti-Metástase

A divisão rápida e contínua, bem como sua proliferação é outra característica importante e única das células cancerosas. Possuem a capacidade de invadir os tecidos circundantes e migrar do seu local principal para sítios distais. Este processo, a metástase, contribui para mais de 90% da mortalidade por câncer humano. A cascata de metástase consiste em várias etapas: invasão local; extravasão para a circulação sistêmica; sobrevivência durante o transporte, extravasamento, e estabelecimento de micrometástases em órgãos distantes; e colonização de metástases macroscópicas. A luteolina inibe a metástase de câncer por suprimir a produção e secreção de citocinas tais como TNF α e IL-6 que pode estimular a migração de células do cancro e metástase. TNF α estimula a expressão de moléculas envolvidas na migração de células do câncer e metástases, tais como molécula de adesão intercelular-1, que pode ser bloqueado por luteolina. IL-6 é conhecida por induzir a expressão de MMP-1. Luteolina inibe também diretamente atividade da enzima MMP ou hialuronidase para manter a barreira da neovascularização, que podem também contribuir para a metástase do câncer por supressão da célula. [25]

2.5 NEFROPATIA DIABÉTICA

A nefropatia diabética é uma complicação a longo prazo do Diabetes. Muitas evidências experimentais sugerem que a hiperglicemia persistente gera espécies reativas de oxigênio (ROS) intracelulares que desempenham um papel importante na lesão renal induzida por glicose elevada. Luteolina - um flavonóide, demonstrou possuir atividade antioxidante direta, ele causa mudanças na superóxido dismutase (SOD), no conteúdo de malondialdeído (MDA) e expressão de heme oxigenase-1 (HO-1) de proteína.

3) REFERÊNCIAS:

- 1.GONÇAVES, J. A.; PEIXOTO, C. P.; LEDO, C. A. S. Componentes de produção de amendoim em diferentes arranjos espaciais no Recôncavo Baiano. Revista Brasileira de Oleaginosas e Fibrosas, Campina Grande, v.8, n. 2/3, p. 801-812, maio-dez. 2004.
- 2.JOHNSON; KELLEY, KW; JOHNSON, RW ;. "Luteolin reduces IL-6 production in microglia by inhibiting JNK phosphorylation and activation of AP-1". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105 (21): 7534–9; 2008
- 3.NIMNUAL AS, TAYLOR LJ, BAR-SAGI D. Redox-dependent downregulation of Rho by Rac. *Nat. Cell. Biol.* 2003;5:236–241.
- 4.ROBAK J, SHRIDI F, WOLBIS M, KROLIKOWSKA M. Screening of the influence of flavonoids on lipoxygenase and cyclooxygenase activity, as well as on nonenzymic lipid oxidation. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 1988;40:451– 458.
- 5.BROWN JE, RICE-EVANS CA. Luteolin-rich artichoke extract protects low density lipoprotein from oxidation in vitro. *Free Radic. Res.*



LITERATURA

TÍTULO: **Luteolina**

Página 5 de 5

1998;29:247–255.

6.LIEN EJ, REN S, BUI HH, WANG R. Quantitative structure-activity relationship analysis of phenolic antioxidants. *Free Radic. Biol. Med.* 1999;26:285–294.

7.COLDITZ GA. Estrogen, Estrogen Plus Progestin Therapy, and Risk of Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2005;11:909–917.

8.COLLINS-BUROW BM, BUROW ME, DUONG BN, MCLACHLAN JA. Estrogenic and antiestrogenic activities of flavonoid phytochemicals through estrogen receptor binding-dependent and -independent mechanisms. *Nutr. Cancer.* 2000;38:229–244.

9.HAN DH, DENISON MS, TACHIBANA H, YAMADA K. Relationship between estrogen receptor-binding and estrogenic activities of environmental estrogens and suppression by flavonoids. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2002;66:1479–1487.

10.ISE R, HAN D, TAKAHASHI Y, TERASAKA S, INOUE A, TANJI M, KIYAMA R. Expression profiling of the estrogen responsive genes in response to phytoestrogens using a customized DNA microarray. *FEBS Lett.* 2005;579:1732–1740.

11.XAGORARI A, PAPAPETROPOULOS A, MAUROMATIS A, ECONOMOU M, FOTSIS T, ROUSSOS C. Luteolin inhibits an endotoxin-stimulated phosphorylation cascade and proinflammatory cytokine production in macrophages. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001;296:181–187.

12.CHEN C-C, CHOW M-P, HUANG W-C, LIN Y-C, CHANG Y-J. Flavonoids Inhibit Tumor Necrosis Factor- α -Induced Up-Regulation of Interleukin Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) in Respiratory Epithelial Cells through Activator Protein-1 and Nuclear Factor- κ B: Structure-Activity Relationships. *Mol. Pharmacol.* 2004;66:683–693.

13.KUMAZAWA Y, KAWAGUCHI K, TAKIMOTO H. Immunomodulating effects of flavonoids on acute and chronic inflammatory responses caused by tumor necrosis factor α . *Curr. Pharm. Des.* 2006;12:4271–4279.

14.KOTANIDOU A, XAGORARI A, BAGLI E, KITSANTA P, FOTSIS T, PAPAPETROPOULOS A, ROUSSOS C. Luteolin Reduces Lipopolysaccharide-induced Lethal Toxicity and Expression of Proinflammatory Molecules in Mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;165:818–823.

15.PITOT HC. Multistage carcinogenesis--genetic and epigenetic mechanisms in relation to cancer prevention. *Cancer Detect. Prev.* 1993;17:567–573.

16.HANAHAN D, WEINBERG RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100:57–70.

17.KIM HJ, LEE SB, PARK SK, KIM HM, PARK YI, DONG MS. Effects of hydroxyl group numbers on the B-ring of 5,7-dihydroxyflavones on the differential inhibition of human CYP 1A and CYP1B1 enzymes. *Arch. Pharm. Res.* 2005;28:1114–1121

18.MASSAGUE J. G1 cell-cycle control and cancer. *Nature.* 2004;432:298.

19.ZI X, FEYES DK, AGARWAL R. Anticarcinogenic effect of a flavonoid antioxidant, silymarin, in human breast cancer cells MDA-MB 468: induction of G1 arrest through an increase in Cip1/p21 concomitant with a decrease in kinase activity of cyclin-dependent kinases and associated cyclins. *Clin. Cancer Res.* 1998;4:1055–1064.

20.LINDENMEYER F, LI H, MENASHI S, SORIA C, LU H. Apigenin acts on the tumor cell invasion process and regulates protease production. *Nutr. Cancer.* 2001;39:139–147.

21.FOLKMAN J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat. Med.* 1995;1:27–31.

22.BENASSAYAG C, PERROT-APPLANAT M, FERRE F. Phytoestrogens as modulators of steroid action in target cells. *J. Chromatogr. B.* 2002;777:233–248.

22.JOUSSEN AM, ROHRSCHEIDER K, REICHLING J, KIRCHHOF B, KRUSE FE. Treatment of Corneal Neovascularization with Dietary Isoflavonoids and Flavonoids. *Exp. Eye Res.* 2000;71:483–487.

23.BAGLI E, STEFANIOTOU M, MORBIDELLI L, ZICHE M, PSILLAS K, MURPHY C, FOTSIS T. Luteolin inhibits vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis; inhibition of endothelial cell survival and proliferation by targeting phosphatidylinositol 3'-kinase activity. *Cancer Res.* 2004;64:7936–7946.

24.YANG J, MANI SA, WEINBERG RA. Exploring a new twist on tumor metastasis. *Cancer Res.* 2006;66:4549–4552

25.WANG GG, LU XH, LI W, ZHAO X, & ZHANG C. (2011). Protective Effects of Luteolin on Diabetic Nephropathy in STZ-Induced Diabetic Rats. *Evid. Based. Complement Alternat. Med.*, Vol.2011, No., pp.323171