

AÇÃO ANTIANGIOGÊNICA TUMORAL DO GINSENOSÍDEO RG3: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Data de aceite: 01/08/2024

Adinei Abadio Soares

Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Chapecó-SC, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/8546489496709575>

Gabriel Dal Bello Reis

Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Chapecó-SC, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/9510323142031813>

Karine Rohrbacher

Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Chapecó-SC, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4918650190377734>

Italo Giordane dos Santos

Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Chapecó-SC, Brasil
<https://orcid.org/0009-0009-8458-5141>

Pedro Seisl Junior

Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Chapecó-SC, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/7531682016385148>

Natália Pratis Rocha Alves

Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Chapecó-SC, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/8526625001472671>

Francini Fransesco

Programa de Pós-Doutorado da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Chapecó-SC, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/9899925686587074>

Débora Tavares de Resende e Silva

Docente na Universidade Federal da Fronteira Sul - Campus Chapecó/SC
<http://lattes.cnpq.br/6093255618062496>

RESUMO: No mundo, aproximadamente 50 milhões de pessoas diagnosticadas convivem com câncer, em média, ocorrem cerca de 10,0 milhões de mortes em 12 meses e surgem anualmente 19,3 milhões de novos registros de câncer em todo o planeta. Devido à incidência persistente de casos de neoplasias, e a consonância com as altas taxas de mortalidade, faz-se necessário estudar os possíveis efeitos dos princípios ativos naturais com potenciais anticancerígenos presentes em vegetais.

Objetivo: A revisão sistemática literária tem por finalidade analisar e avaliar dados que corroborem com o fato de que a substância ginsenosídeo Rg3 inibe a angiogênese tumoral. **Metodologia:** Utilizou-se a estratégia PICOT (População-P,

Intervenção-I, Comparação-C, Observação do desfecho-O e Tipo do Estudo-T) para a formulação da seguinte pergunta de pesquisa: Como o ginsenosídeo Rg3 suprime a angiogênese tumoral?, Para respondê-la pesquisou-se artigos nos bancos de dados *PubMed* e *Science Direct* com os devidos descritores e operadores booleanos indexados especificados no tópico da “Metodologia”. Para isso, os autores adotaram severos critérios de exclusão e de elegibilidade dentre os estudos. **Resultados:** Os dados apontaram que houve redução da proliferação de células da linhagem de câncer de cólon, ação antiangiogênica, ampliou a sobrevivência de camundongos com câncer de pulmão e reduziu o volume de tecido tumoral com o uso da substância analisada. **Conclusão:** Observou-se que o Rg3 exerce ação anticancerígena e reduz a angiogênese tumoral, o que pode ser visto nos experimentos *in vivo* e *in vitro*. Ademais, o ginsenosídeo tem a capacidade de inibir a multiplicação de células cancerígenas do cólon, potencializar os efeitos antitumorais relacionados ao câncer colorretal, e também, coibir o crescimento de tumores associados ao câncer de pulmão. Além disso, o Rg3 contribui para a autofagia e apoptose de células do câncer de mama e de carcinoma hepatocelular.

PALAVRAS-CHAVE: Ação antiinflamatória; Pró-apoptóticas; Antiangiogênicos.

ABSTRACT: In the world, approximately 50 million diagnosed individuals live with cancer. On average, there are about 10.0 million deaths annually, and 19.3 million new cancer cases emerge each year worldwide. Due to the persistent incidence of neoplasms and the high mortality rates, it is necessary to study the potential effects of natural active principles with anticancer properties found in plants. **Objective:** This systematic literature review aims to analyze and evaluate data supporting the fact that the substance ginsenoside Rg3 inhibits tumor angiogenesis. **Methodology:** The PICOT strategy (Population-P, Intervention-I, Comparison-C, Outcome-O, and Study Type-T) was used to formulate the research question: How does ginsenoside Rg3 suppress tumor angiogenesis? To answer this question, articles were searched in PubMed and Science Direct databases using specified descriptors and Boolean operators as detailed in the “Methodology” section. The authors applied strict exclusion and eligibility criteria among studies. **Results:** The data indicated a reduction in proliferation of colon cancer cells, anti-angiogenic action, increased survival in mice with lung cancer, and decreased tumor tissue volume with the use of the analyzed substance. **Conclusion:** It was observed that Rg3 exerts anticancer action and reduces tumor angiogenesis, as evidenced in both *in vivo* and *in vitro* experiments. Additionally, ginsenoside Rg3 has the ability to inhibit the multiplication of colon cancer cells, enhance anti-tumor effects related to colorectal cancer, and suppress the growth of lung cancer-associated tumors. Moreover, Rg3 contributes to autophagy and apoptosis of breast cancer cells and hepatocellular carcinoma cells.

INTRODUÇÃO

O Câncer é uma doença que se desenvolve no organismo, com mais de 100 tipos de diagnósticos diferentes. Essas neoplasias podem ser classificadas conforme a malignidade, potencial de invasibilidade tecidual e crescimento desorganizado que as células doentes apresentam. Dessa forma, os tumores potencialmente malignos têm a capacidade de invadir tecidos próximos ou de migrar para órgãos mais distantes da lesão inicial. Assim, as neoplasias malignas são doenças que normalmente têm alta agressividade, devido à divisão celular rápida e ao crescimento incontrollável que elas podem apresentar. Esse é o fator principal e responsável pelo aumento expressivo no tamanho dos tumores¹, que pode ocorrer em um curto prazo. Para mais, existem muitos tipos de câncer que se iniciam em diferentes tecidos presentes em várias áreas do organismo. Quando eles iniciam em células epiteliais, em mucosas ou pele, são conhecidos como carcinomas, igualmente se o tecido primário de origem do tumor for o conjuntivo, como cartilagem, osso ou músculo, são diagnosticados como sarcomas (Brasil, 2024; Gerstberger S, Jiang Q, Ganesh K, 2023).

Estudos indicam que compostos naturais, com ação antiangiogênica², podem ser promissores no processo de controle do câncer e no combate à progressão das neoplasias. Nesse contexto, o *ginseng*, planta com origem na região da China, Coréia do Norte e Manchúria, possui compostos, como saponinas³, polissacarídeos⁴, políenos⁵, flavonóides⁶, vitaminas e óleos, que são estudados pela capacidade anticancerígena (Fernandes, 2011; Jia e Qian 2011; Hardingham *et al.*, 2020; Hardingham *et al.*, 2021; Helms, 2004).

Análises clínicas mostram que os ginsenosídeos Rg3, Rg5 e Rh2 têm o potencial de combater a formação tumoral (carcinogênese) em vários órgãos, como pulmão, mamas e útero. Além disso, uma das principais propriedades do Rg3 é agir na angiogênese, principalmente, pela inibição da multiplicação de células endoteliais e pela ação em vários fatores que fazem parte da criação de novos vasos sanguíneos (Fernandes, 2011; Jia e Qian 2011; Hardingham *et al.*, 2020; Hardingham *et al.*, 2021; Helms, 2004;).

Diante de tais colocações, formulou-se a seguinte pergunta científica: Há evidências científicas de que o ginsenosídeo Rg3 suprime a angiogênese tumoral?

Justifica-se a escolha do estudo da substância ginsenosídeo Rg3 pelo seu grande potencial inibitório na formação de novos vasos sanguíneos que nutrem os variados tipos de cânceres, o que torna o estudo extremamente relevante. Tendo em vista o grande número de pessoas acometidas por neoplasias⁷e, ainda, devido ao potencial terapêutico do ginsenosídeo Rg3, descrito como supressor da angiogênese tumoral, fica evidente a importância de elaborar uma revisão sistemática de literatura versando sobre essa temática.

Durante o estudo, buscou-se abordar na fundamentação teórica autores renomados que estudaram os potenciais da substância em análise para a realização do trabalho científico, considerando a rigorosidade necessária para a pesquisa em questão. Neste artigo, ademais desta introdução, há a seção metodologia, desenvolvimento que abordará o referencial teórico, seguida dos resultados, discussão e conclusão.

METODOLOGIA

Nesse trabalho de revisão sistemática da literatura, foram usados os descritores: Angiogenesis, neoplasm, ginsenosides and rg3, esses termos foram relacionados ao termo Mesh. Nesse estudo, eles foram associados pelo operador booleano AND: “Angiogênese AND rg3”, “Angiogênese AND ginsenosideos”, “neoplasia AND rg3”, “neoplasia AND Angiogênese” e “neoplasia AND ginsenosideos”. A busca foi realizada nas bases de dados científicas pubmed e sciencedirect. Essa pesquisa abrangeu todo o período temporal de publicações.

Os critérios de inclusão dos estudos foram trabalhos que abordassem o uso de ginsenosideos na oncologia como moléculas angiogênicas, artigos originais, artigo de revisão sistemática e ensaios clínicos. Os critérios de exclusão foram: artigos de revisão literária e estudos com pacientes menores de idade.

A busca inicial, nas bases de dados científicas, resultou em 200 artigos. Primeiramente eles foram analisados pelo título e houve a seleção de 19 artigos. Esse novo conjunto de artigos foi submetido à leitura do resumo e definiu-se outro conjunto com 5 artigos de interesse. Finalmente, foi realizada a leitura do corpo do texto desses últimos artigos e designou-se 4 artigos finais. Essa seleção foi organizada em revisão por pares.

REFERENCIAL TEÓRICO

A publicação de dados no relatório da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC), demonstra que existem, nos últimos 5 anos, mais de 50 milhões de pessoas diagnosticadas e que vivem atualmente com câncer. Ademais, o estudo indica que, no ano de 2020, aproximadamente 19,3 milhões de pessoas foram diagnosticadas com novos casos de tumores malignos no mundo, dentre esses, 1,2 milhões de casos correspondem a neoplasias malignas conhecidas como câncer de pele não melanoma. Igualmente, os óbitos desencadeados pelo câncer correspondem a 10,0 milhões de mortes, mais especificamente 0,1 milhões de óbitos decorrentes do câncer de pele não melanoma (Arraes, 2021; Sung et al., 2021).

Segundo pesquisas, a angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos) é essencial na reconstrução tecidual das feridas e na reposição das áreas lesionadas. Contudo, o processo angiogênico favorece a progressão de tumores, devido ao fornecimento de nutrientes a eles, que é diretamente dependente do desenvolvimento da angiogênese. Essa formação vascular é responsável pelo crescimento de novos vasos sanguíneos e capilares, que advêm de uma vasculatura pré-existente, presente no microambiente afetado pelo câncer. Ademais, o aparecimento de outras doenças também podem estar relacionadas ao desequilíbrio no desenvolvimento da angiogênico (Capecchi, 2017; Detmar, 2020; Folkman, Shing 1992; Larrivé e Viillard 2017; Li et al., 2018; Lugano, Ramachandran, Dimberg 2020; Zetter 1998).

Em relação ao desenvolvimento característico do tumor, evidências científicas esclarecem que as células cancerígenas sofrem de escassez crônica ou aguda de oxigênio e nutrientes, de forma que essa desnutrição é responsável por estimular a formação de novos vasos sanguíneos, com o objetivo de manter a nutrição do tumor. Assim, as células cancerígenas, submetidas à privação nutricional, liberam elevadas quantidades de produtos pró-angiogênicos⁸, como o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), que promovem a criação de redes de vasos sanguíneos anômalas caracterizadas pela desorganização, vasos sanguíneos imaturos, permeáveis e tumores pouco perfundidos⁹ (Capecchi, 2017; Detmar, 2020; Folkman, Shing 1992; Larrivé e Viallard 2017; Li et al., 2018; Lugano, Ramachandran, Dimberg 2020; Zetter 1998).

Ademais, nos tumores, muitas vezes, a rede vascular anormal promove a hipóxia¹⁰, isso provoca a seleção de células tumorais mais hostis e agressivas, também afeta as ações benéficas e combativas das células imunes. Além disso, em relação à evolução das neoplasias, é possível acrescentar que a angiogênese pode dificultar consideravelmente a difusão de quimioterápicos¹¹ aplicados contra o câncer, isso ocorre devido a deficiência na perfusão circulatória do tumor, que é irregular. Esses vasos sanguíneos prejudicados também podem contribuir potencialmente para que ocorra a infiltração de células cancerígenas na corrente sanguínea, que facilita a metástases¹² (Capecchi, 2017; Detmar, 2020; Folkman, Shing 1992; Larrivé e Viallard 2017; Li et al., 2018; Lugano, Ramachandran, Dimberg 2020; Zetter 1998).

Esta revisão alude que, além do potencial terapêutico dos compostos do *ginseng*, como a atividade antiangiogênica, o ginsenosídeo Rg3 pode ser associado com outros agentes quimioterápicos no processo oncológico¹³. O presente trabalho aborda a atividade antiangiogênica do ginsenosídeo, por meio de dados contidos em estudos *in vitro*¹⁴ e *in vivo*¹⁵, obtidos na literatura. Busca-se, por fim, efetuar um levantamento bibliográfico sobre os mecanismos de ação, responsáveis pelo potencial de combater a angiogênese, observado no ginsenosídeo Rg3.

RESULTADOS

Durante o estudo, foram selecionados 5 artigos que foram utilizados nesta revisão. Nos artigos que fizeram experimentos *in vivo*, (1) usou células humanas de câncer de cólon¹⁶; (1) estudou as células de câncer de pulmão; (1) abordou o câncer de mama; (1) trouxe estudos relacionados ao câncer colorretal¹⁷; (1) trabalhou o carcinoma hepatocelular¹⁸. Ainda, (1) artigo realizou estudo *in vitro*, relacionado ao câncer de cólon humano. Em tempo, dos artigos fizeram ensaios *in vivo*, 100% (5) realizaram testes em animais. Dos artigos analisados, 80% (4) foram produzidos na Ásia e 20% (1) foram produzidos na América do Norte. Além disso, 100% (5) dos artigos foram publicados nos últimos 11 anos.

O estudo realizado por Du e colaboradores (2011), nos experimentos *in vitro*, demonstrou que células de câncer de cólon humano do tipo HCT116 foram plaqueadas¹⁹ em 1×10^4 células/poço e foram tratadas com ginsenosídeo Rg3 em concentrações variáveis. Notou-se que, sob dosagens de 100 a 150 μm de Rg3 e após 48h, houve a inibição da proliferação de células HCT116. Em tempo, no ensaio de formação de colônias, células HCT116 foram tratadas com Rg3 a uma concentração de 100 μm por cerca de 18h. Em seguida, as células foram replaqueadas em placas de 12 poços e cultivadas por 2 semanas. Por fim, houve decaimento da porcentagem relativa de proliferação e, desse modo, o ginsenosídeo Rg3 mostrou ser eficaz na inibição do crescimento de colônias de células HCT116.

Ainda, nesse estudo *in vivo*, foram utilizados camundongos fêmeas, de idades entre 4 a 6 semanas. Em seguida, células HCT116 foram injetadas por via subcutânea (camada adiposa que se encontra por baixo da pele), após uma semana os camundongos foram tratados com Rg3 na dosagem de 20mg/kg de peso corporal, 5 vezes por semana, durante 3 semanas. Ao final de 3 semanas os animais foram sacrificados. Os resultados de imagem demonstraram que o grupo tratado com o ginsenosídeo apresentou um crescimento lento do tumor implantado, o que demonstra atividade anticancerígena²⁰ do Rg3 em células de câncer de cólon humano.

De acordo com o artigo de Aiyong e colaboradores (2011), 54 camundongos fêmeas foram transplantados com células de câncer de pulmão e divididos aleatoriamente em 4 grupos: Rg3 - 3,0 mg/kg (uma vez/dia por 10 dias), CPA - 20,0 mg/kg (uma vez/dia por 10 dias) Rg3+CPA e controle. Foram administrados por via intraperitoneal²¹ a camundongos por 10 dias consecutivos. Sete camundongos selecionados de cada grupo foram sacrificados 18 dias depois e o tempo de sobrevivência dos outros 7 ratinhos de cada grupo foi registrado. Depois de 40 dias do transplante, o número de camundongos que sobreviveram nos grupos ginsenosídeo Rg3, CPA, ginsenosídeo Rg3 mais CPA e controle foi de 3, 2, 3 e 0, respectivamente. A taxa de alongamento de vida foi muito maior (cerca de 98.2%) nos camundongos dos grupos Rg3+CPA e o grupo Rg3 também prolongou o tempo de vida dos camundongos com câncer de pulmão.

Os estudos de Liu e colaboradores (2015) selecionaram camundongos fêmeas como animais experimentais. Os camundongos portadores de tumor de câncer de mama foram escolhidos e divididos em quatro grupos, esses receberam solução salina, endostatina humana recombinante²², ginsenosídeos Rg3 e endostatina humana combinada com Rg3 e, ainda, houve avaliação em 7 dias, 14 dias e 21 dias respectivamente. Após 21 dias da internação, mediu-se o volume do tecido tumoral. Na ocasião foi coletado o tecido tumoral e o conteúdo de RNA mensageiro²³ de moléculas de angiogênese, de invasão e de marcação de autofagia²⁴, o que possibilitou a observação de moléculas da via de sinalização de autofagia. Dessa forma, o estudo visualizou que tanto a endostatina humana recombinante quanto o ginsenosídeo Rg3 tem capacidade de regular negativamente a expressão de fator de crescimento endotelial vascular²⁵(VEGFs) e matriz metaloproteinase²⁶(MMPs).

No trabalho realizado por Duan, Duo e Liu (2018), 40 camundongos foram divididos em 4 grupos com 10 animais em cada um deles. No primeiro grupo foi administrada solução salina normal, por via intragástrica²⁷, durante 30 dias. No final do experimento, foi observado nesse primeiro grupo (controle) um maior volume tumoral em relação a todos os outros 3 grupos. No segundo grupo foi administrado Rg3 (10mg/kg) intragástrica diariamente por 30 dias, esse grupo ocupou a segunda posição entre os maiores volumes tumoral dos grupos estudados. O terceiro grupo recebeu radioterapia²⁸ aplicada diretamente no local do tumor duas vezes por semana (2 Gy) durante 2 semanas, o volume do tumor nesse grupo foi menor do que no primeiro e no segundo grupo. No quarto grupo houve uma combinação (Rg3 + radioterapia) do tratamento de Rg3 (10mg/kg) realizado diariamente por 30 dias com a radiação entregue ao local do tumor à duas vezes por semana (2 Gy) durante 2 semanas, o volume tumoral desse grupo foi significativamente menor do que os dos outros três grupos.

Dessa forma, a pesquisa realizada por Duan, Duo e Liu (2018) demonstrou que o Rg3 reduziu o crescimento tumoral colorretal no grupo segundo e que o Rg3 combinado com a radiação diminuiu drasticamente o crescimento tumoral colorretal no quarto grupo estudado. Esse combate ao desenvolvimento do câncer pode diminuir os efeitos colaterais dele e melhorar a qualidade de vida de ratos portadores de tumor.

Por fim, em concordância com a pesquisa de Chen e seus colaboradores (2019), 20 camundongos portadores de tumor hepatocelular, foram divididos em dois grupos: grupo de controle que recebeu soro normal (0,2 ml/mouse, uma vez por dia) e grupo de tratamento o qual teve tratamento com Rg3 (10 mg/kg), o tratamento durou 30 dias e investigação 90 dias. Através da análise de Kaplan-Meier, foi notável que o grupo que teve tratamento com uma dose de 10 mg/kg de Rg3 obteve uma taxa de sobrevivência mais elevada do que os demais.

DISCUSSÃO

Conforme pode ser observado na literatura, o *ginseng*, que tem origem na raiz do vegetal *Panax ginseng*, é utilizado há milênios como medicamento, principalmente por países asiáticos. Com o passar do tempo, muitas pesquisas relatam registros pertinentes dos potenciais farmacológicos e terapêuticos do *ginseng*. Ressalta-se que o principal ativo terapêutico do *ginseng* é o ginsenosídeo Rg3. Nesse sentido, conforme indaga Nakhjavani (2020), o ginsenosídeo Rg3 é pertencente à família dos ginsenosídeos de saponinas e possui dois epímeros²⁹: 20(S)-ginsenoside Rg3 (SRg3) e 20(R)-ginsenoside Rg3 (RRg3). Além disso, pesquisas relatam que o Rg3 tem propriedade de inibir a expressão dos fatores relacionados ao desenvolvimento da angiogênese. Ainda, segundo Kim et al (2012), o Rg3 inibe o crescimento de tumores e a proliferação de células cancerosas, impede a progressão do ciclo celular patogênico³⁰, além de combater os impactos da angiogênese e o desenvolvimento tumoral.

Nesse viés, os estudos de Du e colaboradores (2011), examinaram a atividade anticancerígena do Rg3 em experimentos *in vivo* e *in vitro*, e buscaram o mecanismo molecular de ação anticancerígena pelo qual o Rg3 exerce seus efeitos. Além disso, a pesquisa aponta que o ginsenosídeo Rg3 pode inibir a proliferação celular de células cancerosas *in vitro*. Sendo que, tal efeito inibitório acontece em razão do bloqueio da translocação nuclear da proteína β catenina e, assim, inibe a atividade transcricional de β -catenina/Tcf. Já nos estudos *in vivo*, há elementos que demonstram que o Rg3 realiza a inibição do crescimento de tumores. O estudo indica, pela análise histológica do tumor de xenoenxerto³¹, que as células tumorais apresentaram-se demasiadamente proliferativas no grupo controle, enquanto um pouco menos proliferativas no grupo de tratamento com Rg3. Bem como, o exame mostra a diminuição da expressão da proteína PNCA e o bloqueio da translocação nuclear de β -catenina em células de câncer de cólon, os quais apresentam interações com o potencial anticancerígena de Rg3.

O estudo de Aiyong e colaboradores (2011), demonstra que o ginsenosídeo Rg3 inibiu o crescimento tumoral e a angiogênese no câncer de pulmão. Estudos afirmaram que o VEGF (expressão do fator de crescimento de células endoteliais vasculares) teve importância significativa na angiogênese, e o artigo de Hang indica que o ginsenosídeo Rg3 diminuiu a expressão de VEGF no câncer de pulmão. Esses achados indicam que o ginsenosídeo Rg3 pode inibir o crescimento tumoral através de seus efeitos angiossupressores³². Já a proteína PCNA interfere na replicação de DNA³³, e como a replicação de DNA em células tumorais representa atividade proliferativa, a PCNA é usada como indicador da atividade proliferativa de DNA em células tumorais. O artigo indica também que o Ginsenosídeo Rg3 inibe a expressão de PCNA que causa a redução da atividade proliferativa do câncer de pulmão. Com base nesses resultados, postula-se que o ginsenosídeo Rg3 pode ser um inibidor eficaz da angiogênese.

De acordo com estudos realizados por Liu e colaboradores (2015) procurou-se pesquisar os potenciais da interação da endostatina humana recombinante (Endostar) e do ginsenosídeo Rg3 a relação deles com a inibição no crescimento de tumores, especificamente de câncer de mama em camundongos. Sendo que, o Endostar possui efeito antiangiogênese e o ginsenosídeo Rg3 atua na inibição da invasão e divisão celular. A pesquisa mostrou que tanto a endostatina humana recombinante quanto o ginsenosídeo Rg3 podem barrar a função das vias de sinalização mTOR/PI3K/Akt e JNK/Beclin-1 e, desse modo, acabam por potencializar o processo de autofagia celular.

Os estudos de por Duan, Duo e Liu (2018) evidenciam que o Rg3 inibe o complexo protéico NF- κ B ativado no câncer colorretal em camundongos. Essas proteínas quando ativadas contribuem para o desenvolvimento e/ou progressão da malignidade devido ao fato de que elas regulam a expressão dos genes ligados ao crescimento e a reprodução celular, à antiapoptose³⁴, à angiogênese e à metástase. Assim, o Rg3 sozinho ou combinado com radiação, controla a ação da NF- κ B e reduz significativamente as expressões dos

produtos gênicos em tumores colorretais, o que dificulta o desenvolvimento deles. Também foi possível observar que a interação do Rg3 com radiação pode coibir a angiogênese de câncer colorretal nesses animais estudados. Essa propriedade antiangiogênese faz com que a microvasculatura³⁵ dos tumores, volte ao normal, restaure a falta de oxigênio e sensibilize os tumores à radiação, pois o Rg3 suprime notavelmente a expressão de CD31 o qual é um sinalizador importante de densidade de microvasos³⁶.

Os estudos feitos por Chen e seus colaboradores (2019), mostram que o Rg3 possui efeito na diminuição da angiogênese do sistema vascular tumoral e pode impedir a atividade das células tumorais implantadas. A análise demonstrou que, apesar de ao longo dos 30 dias posteriores a aplicação do tumor, o carcinoma hepatocelular (HCC) continuou se expandindo progressivamente e a ação do Rg3 possibilitou o encolhimento na extensão do tumor. Ainda, o grupo de controle apresentou tumores maiores e com o dobro do peso do que os do grupo tratado com o ginsenosídeo Rg3, comprovando o efeito benéfico do uso de Rg3 no estágio inicial de desenvolvimento do tumor. Além disso, a pesquisa investigou a ligação cruzada no sentido de decorrência de indução antiangiogênese e apoptose de Rg3 no HCC ortotópico *in vivo*. Os resultados dão a conhecer que uma contínua tomada oral de Rg3 minimiza a geração de neovascularização³⁷ no período incipiente do desenvolvimento do HCC, tornando melhor a sobrevivência dos camundongos carregadores de tumor e apontando a potencialidade clínica na terapia de angiogênese com utilização de Rg3.

CONCLUSÃO

Os dados analisados neste trabalho mostraram que o Rg3 pode coibir a reprodução e crescimento de células cancerígenas e diminuir a intensidade de coloração nuclear de β -catenina em câncer de cólon tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Esses estudos corroboram que o ginsenosídeo Rg3 pode suprimir a expressão de genes cancerígenos e atua na normalização de vasos sanguíneos que permeiam os tumores (antiangiogênese). Essa atuação do Rg3 nos capilares sanguíneos pode normalizar a microvasculatura, melhorar a oxigenação e sensibilizar os tumores à radiação de forma que esses fatores potencializam a ação da radioterapia no câncer em ratos.

Ademais, no câncer de pulmão, também foi possível constatar que o ginsenosídeo Rg3, tanto aplicado puramente, quanto em combinação com CPA, combate o crescimento dessa neoplasia e apresenta efeitos angiossupressores sinérgicos que amplia a qualidade de vida de camundongos com câncer pulmonar.

Para mais, o Rg3 expressou um efeito inibidor significativo no desenvolvimento de tumores do câncer de mama em camundongos de forma que ele pode combater a angiogênese e a metástase e aumentar a autofagia celular. De modo similar, os estudos em células cancerígenas de carcinoma hepatocelular mostram a ação antiangiogênica do Rg3, por controlar o crescimento de tumores e por promover a apoptose celular de tumores.

Portanto, a partir da análise de dados dos artigos utilizados na construção deste estudo de revisão sistemática, foi possível constatar que o ginsenosídeo Rg3 é um agente importante que pode atuar na supressão da angiogênese e promover a ação anticancerígena. Ademais, se faz necessário incrementar novas pesquisas com a perspectiva e a possibilidade de que elas resultem em fármacos e/ou em formas inovadoras de combate ao câncer em seres humanos e em animais.

Os trabalhos analisados também elencaram a necessidade de novas pesquisas referente a um tratamento experimental da quimioterapia combinada com a aplicação de ginsenosídeo, devido ao grande potencial dele obter êxito no combate de doenças pulmonares.

NOTAS FINAIS

¹ Alteração celular que provoca uma proliferação anormal das células em um determinado tecido do corpo. ² Impedimento da formação de vasos sanguíneos.

³ Nutrientes que têm vários benefícios para a saúde como diminuir o colesterol, ajudar no controle dos níveis de açúcar no sangue e prevenir o aparecimento de câncer.

⁴ São carboidratos formados a partir da polimerização de vários outros açúcares menores. ⁵ São conhecidos como antifúngicos ou antimicóticos. Utiliza-se esse composto fungicida ou fungistático para tratar e prevenir micoses.

⁶ São vários compostos encontrados naturalmente em frutas e legumes, além de produtos como vinho, chá e chocolate.

⁷ É uma forma de proliferação celular não controlada pelo organismo, com tendência para a autonomia e perpetuação.

⁸ Substâncias que favorecem a formação de vasos sanguíneos.

⁹ Tumores que não se proliferaram em vastas áreas.

¹⁰ Significa baixo teor (concentração) de oxigênio.

¹¹ Tratamentos contra cânceres.

¹² Processos caracterizados quando um tumor se espalha para outras partes do corpo.

¹³ Fármacos ou compostos utilizados no controle ou proliferação de cânceres.

¹⁴ Processos biológicos fora dos sistemas vivos, no ambiente controlado e fechado de um laboratório e que são feitos normalmente em recipientes de vidro.

¹⁵ Processos biológicos que ocorrem ou tem lugar dentro de um organismo ou em tecido vivo. ¹⁶ É um trecho do sistema digestivo que mede cerca de 1,5 metro e que liga o ceco ao reto.

- ¹⁷ Câncer que atinge a região do cólon e reto em seres humanos.
- ¹⁸ É um tumor primário do fígado, altamente fatal.
- ¹⁹ É o processo de contagem de células por placas.
- ²⁰ Impedimento da formação tumoral.
- ²¹ Administração de substâncias dentro do peritônio - maior membrana do corpo: reveste o interior do abdômen, abrangendo e protegendo todos os órgãos nele contidos (intestino, fígado, estômago e ovários, entre outros).
- ²² Impede a formação de vasos sanguíneos por inibindo a migração de células endoteliais vasculares.
- ²³ Responsável por carregar as instruções para a síntese de proteínas.
- ²⁴ É um processo de regeneração natural que ocorre em nível celular no corpo, reduzindo a probabilidade do surgimento de algumas doenças, além de aumentar a longevidade.
- ²⁵ Citocina angiogênica de ação vasodilatadora simultânea.
- ²⁶ São enzimas compostas responsáveis pela degradação de diversas proteínas.
- ²⁷ Se refere à administração de substâncias pelo tubo digestivo.
- ²⁸ É um tratamento no qual se utilizam radiações ionizantes (raio X, por exemplo) para destruir um tumor ou impedir que suas células aumentem.
- ²⁹ São dois diastereoisômeros que diferem em apenas um carbono quiral.
- ³⁰ Que pode causar algum dano ou doença.
- ³¹ São células ou seções de tecido que são removidas de uma espécie e enxertadas em uma espécie diferente.
- ³² Impedem a formação de novos vasos sanguíneos.
- ³³ Ácido desoxirribonucleico é um tipo de ácido nucleico que possui destaque por armazenar a informação genética da grande maioria dos seres vivos.
- ³⁴ Impedimento da morte celular.
- ³⁵ Pequena irrigação de vasos sanguíneos.
- ³⁶ Pequenos vasos sanguíneos.
- ³⁷ Formação de novos vasos sanguíneos.

REFERÊNCIAS

AIYING; CHENYU W.; CHU M.; HANG L.; JING J.; JUN W.; GUAN Y.; LI H.; MAO Q.; MEIHUA C.; QISHAN M.; SHENGPING Z.; WANG C.; WANG J.; WENJUN Y.; YANFENG G.; YANG W. Efeitos Sinérgicos de Ginsenosídeo Rg3 e Ciclofosfamina no Crescimento Tumoral e Angiogênese no Câncer de Pulmão. **Revista Africana de Biotecnologia**. China, V. 10. n. 49, p. 10040-10044, 31 agost. 2011. Doi: 10.5897/AJB11.829.

ARRAES C. Os dados sobre câncer no mundo e no Brasil em 2020 e projeção para 2040: dados do GLOBOCAN. Recife: **Real Instituto de Oncologia e Hematologia**. 08 Mar. 2021, Disponível em: <https://realinstitutedeoncologia.com.br/os-dados-sobre-cancer-no-mundo-e-no-brasil-em-2020-e-projecao-para-2040-dados-do-globocan/#:~:text=Os%20dados%20publicados%20de%20expectativa,70%25%20de%20toda%20as%20mortes>. Acesso em: 22 jan. 2022.

BRASIL, O que é câncer?. **Instituto Nacional de Câncer - INCA**. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer#:~:text=C%3%A2nc%20%C3%A9%20um%20termo%20que,adjacentes%20ou%20%C3%B3rg%C3%A3os%20a%20dist%C3%A2ncia>. Acesso em: 10 mar. 2024.

CAPECCHI M.R.; DANIEL C. J.; KENDSERSKY N. D.; KUZIEL G. M.; LANGER E. M.; MURPHY K. M.; PELZ C.; SEARS R. C. ZEB1-repressed microRNAs inhibit autocrine signaling that promotes vascular mimicry of breast cancer cells. **Oncogene**. p. 1–15, 2017. Doi:10.1038/onc.2017.356.

CHEN F.; CHEN X. ; HU S.; MIAO X.; XIA X.; XU X.; ZHU Y. Ginsenoside Rg3 Prolonga Sobrevivência do Ortotópico Modelo de Carcinoma Hepatocelular por Indução de Apoptose e Inibindo a angiogênese. **Hindawi**, China, v. 2019, p. 1-7, 26, 2019. Doi: 10.1155/2019/3815786.

DETMAR M. Tumor angiogenesis. **J Investig Dermatol Symp Proc**. v.5, n.1, p20-23, 2000. Doi: 10.1046/j.1087-0024.2000.00003.x.

DUAN P.; DUO L.; LIU T. Ginsenoside Rg3 Sensibiliza o Câncer Colorretal à Radioterapia Através da Regulação Negativa de Biomarcadores Proliferativos e Angiogênicos. **Hindawi**, China, v. 2018, p. 1-8, 18 de mar. 2018. Doi:10.1155/2018/1580427.

DU W.; HAYDON R. C.; HE, B., HE T.; GAO, J., LUO, X., LUU H.H.;.. LUO, J., SHEN, J.; WANG C.; WANG, L. WANG Y.; YUAN C.; ZHANG, B.; ZHOU Q. Ginsenosídeo Rg3 inibe o crescimento do tumor colorretal através da regulação negativa da sinalização Wnt/ β -catenina. **Internacional Diário de Oncologia**. EUA, v38, edição 2. p. 437-445, 2011. Doi: 10.3892/ijo.2010.858.

FERNANDES A. V. F. Ginseng (Panax ginseng): Mito ou Verdade Científica?. Orientadora: Professora Doutora Branca Silva. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). **Universidade Fernando Pessoa**. Porto, 2011. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/2440/1/TM_18468.pdf. Acesso em: 21 jan. 2024.

FOLKMAN J, SHING Y. Angiogenesis. **J Biol Chem**. **The Journal of Biological Chemistry**. v.267. 5. p.10931-10934, 1992. Jun 5;267(16):10931-4. PMID: 1375931.

GERSTBERGER S, JIANG Q, GANESH K. METASTASIS. **Cell**. v.186, n.8, p.1564-1579, 2023. Doi: 10.1016/j.cell.2023.03.003.

HARDINGHAM J. E.; NAKHJAVANI M.; PALETHORPE H. M.; PRICE T. J.; SMITH E.; TOMITA Y.; TOWNSEND A. R.; YEO K. Anti-Angiogenic Properties of Ginsenoside Rg3 Epimers: In Vitro Assessment of Single and Combination Treatments. **Cancers-MDPI**. Suíça. V. 13, n.9, p. 2223, 2021. Doi: 10.3390/cancers13092223.

HARDINGHAM J. E.; NAKHJAVANI M.; PRICE T. J.; SMITH E.; TOWNSEND A. R. Anti Angiogenic Properties of Ginsenoside Rg3. **Molecules-MDPI**. Austrália, v.25, n.21, p.4905, 2020, Doi:10.3390/molecules25214905.

Helms, S. (2004). Cancer Prevention and Therapeutics: Panax ginseng. **Alternative Medicine Review**, v.9, n. 3, p. 259-274.

JIA, L. E QIAN, K. An Evidence-based Perspective of Panax ginseng (Asian Ginseng) and Panax quinquefolius (American Ginseng) as a Preventing or Supplementary Therapy for Cancer Patients. In: Evidence-based Anticancer Materia Medica. Cho, W., **Springer Netherlands**, p. 85-96, 2011.

KIM, J.W; JUNG, S.Y; KWON, Y.H; LEE; J.H; LEE. Y.M; LEE B.Y; KWON, S.M. (2012) Ginsenoside Rg3 atenua a angiogênese tumoral através da inibição de bioatividades de células progenitoras endoteliais, **Câncer Biology & Therapy**, v. 13, n.7, p. 504-515, Doi: 10.4161/cbt.19599.

LARRIVÉE B.; VIALARD C. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets. **Science+Business Media B.V.** v.20, p.409–426, 2017. Doi: 10.1007/s10456-017-9562-9.

Li T, KANG G, WANG T, HUANG H. Angiogênese tumoral e terapia gênica anti-angiogênica para câncer. **Oncol Lett**. v.16, p.687-702, 2018. Doi: 10.3892/ol.2018.8733.

LIU Q. Z.; XING, S. P.; ZHANG J. L.; ZHANG, Y. Efeito Inibidor de Endostar Combinado com Ginsenosídeo Rg3 no Crescimento de Tumor de Câncer de Mama em Ratos Portadores de Tumor. **Revista Ásia-Pacífico de Medicina Tropical-editora Elsevier**. China, v. 9, Edição 2. p. 180-183, 2016. Doi:10.1016/j.apjtm.2016.01.010.

LUGANO R, RAMACHANDRAN M, DIMBERG A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. **Cell Mol Life Sci**. v. 77, n.9, p.1745-1770, 2020. Doi: 10.1007/s00018-019-03351-7.

NAKHJAVANI, M.; HARDINGHAM, J.E.; PALETHORPE, H.M.; TOMITA, Y.; SMITH, E.; PRICE, T.J.; TOWNSEND, A.R. Ginsenoside Rg3: Potential Molecular Targets and Therapeutic Indication in Metastatic Breast Cancer. **Medicines**. v.6, n.17, 2019. Doi.org/10.3390/medicines6010017.

SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, LAVERSANNE M, SOERJOMATARAM I, JEMAL A, BRAY F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA Cancer J Clin**. v.71, n.3, p.209-249, 2021. Doi: 10.3322/caac.21660.

Zetter BR. Angiogenesis and tumor metastasis. **Annu Rev Med**. v.49, p.407-424, 1998. Doi: 10.1146/annurev.med.49.1.407.