

# Ginkgo biloba e câncer

Fernanda Lasakosvitsch Castanho  
Professora do curso de Medicina – Uninove.  
São Paulo – SP [Brasil]  
fcastanho@uninove.br

Marcelo Giovedi Funke  
Professor do curso de Medicina – Uninove.  
São Paulo – SP [Brasil]  
giovedi@uninove.br

Lucimar Pereira de França  
Professora do curso de Medicina – Uninove.  
São Paulo – SP [Brasil]  
lucimarfranca@uninove.br

O extrato do *Ginkgo biloba* (Egb 761) é conhecido por sua capacidade de eliminar as espécies reativas de oxigênio (EROs). Estudos demonstram que sua propriedade antioxidante pode ser utilizada tanto na prevenção quanto na terapia de doenças associadas ao estresse oxidativo. Além do efeito antioxidante e inibidor da peroxidação lipídica, o *Ginkgo biloba* está envolvido na apoptose de células tumorais. Seu extrato é capaz de inibir a angiogênese por meio da regulação negativa do gene VEGF. Esses dados o apontam como um potente agente antitumoral com bons prospectos na aplicação clínica.

**Palavras-chave:** Angiogênese. Antioxidantes. Apoptose. Câncer. *Ginkgo biloba*.

## 1 Introdução

*Ginkgo biloba*, árvore nativa da China, é considerado uma das espécies mais antigas a sobreviver na Terra. A sua capacidade de sobrevivência é decorrente da resistência genética a pestes, doenças e da tolerância à poluição. Extratos dessa planta têm sido utilizados terapêuticamente, durante séculos, na medicina tradicional chinesa. O extrato de *Ginkgo biloba* (Egb 761) contém como componentes mais importantes os flavonóides (glicosídeos ginkgo-flavonas) e os terpenóides (ginkgoglídeos e bilobalídeos). Conhecido por sua capacidade antioxidante, o Egb 761 neutraliza e elimina as espécies reativas de oxigênio (EROs) produzidas nas células, além de prevenir a peroxidação lipídica e a lesão no ácido desoxirribonucleico (DNA) celular (CHAO et al., 2004). Assim, muitos estudos sugerem que a atividade antioxidante do *Ginkgo biloba* pode ser utilizada na terapia de patologias associadas ao estresse oxidativo. Além disso, o ginkgolídeo B, um terpenóide presente no extrato, apresenta uma atividade antagonista ao fator ativador de plaqueta (PAF), envolvido em várias desordens inflamatórias, cardiovasculares e respiratórias (KLEIJNEN; KNIPSCHILD, 1992).

Além do efeito antioxidante e inibidor da peroxidação lipídica, o *Ginkgo biloba* contribui para a apoptose de células tumorais. Pesquisas recentes mostram que o extrato Egb 761 é capaz de inibir a proliferação celular e, ao mesmo tempo, aumentar a citotoxicidade celular em hepatocarcinoma humano (CHAO et al., 2004). Também se demonstrou a habilidade desse extrato em inibir a angiogênese, por meio da regulação negativa do gene codificador do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), causando redução da malignância do tumor (YANCE; SAGAR, 2006).

Esses dados apresentam o *Ginkgo biloba* como um potente agente anti-tumoral, o que abre perspectivas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras tanto para o tratamento quanto para a prevenção de di-

ferentes cânceres. Neste estudo, portanto, procura-se revisar a literatura e compilar os resultados referentes aos possíveis mecanismos de ação do *Ginkgo biloba* em diferentes tipos de células tumorais.

## 2 Tumorigênese

A célula cancerígena possui divisão celular descontrolada, sendo capaz de invadir e colonizar regiões destinadas a outras células que enviam, recebem, interpretam e respondem a um conjunto sofisticado de sinais que servem para a homeostase da célula e do tecido a que pertencem. Assim, cada uma se comporta de maneira social e responsável, alternando estados de repouso, divisão, diferenciação e morte, em prol do bem-estar do organismo. Nesse contexto, alterações moleculares que perturbem essa harmonia podem levar ao desenvolvimento de células que não obedecem a um programa de divisão celular que, conseqüentemente, acabam dando origem ao câncer.

Alterações nas funções de proteínas de reparo do DNA, na sinalização celular, no ciclo celular, na apoptose e na arquitetura dos tecidos podem levar à proliferação descontrolada, a desarranjos genéticos e a outros comportamentos anormais, característicos das células cancerosas (JOHNSON et al., 2004).

Mutações em alguns genes são capazes de codificar proteínas alteradas que abalam a harmonia celular, levando ao desenvolvimento do câncer. Esses genes são chamados de supressores de tumor e proto-oncogenes. Mutações em genes supressores de tumor levam à perda de regulação das células importante para o controle da divisão celular. As que ativam os proto-oncogenes (genes normais envolvidos na regulação da proliferação celular que, por mutação, são convertidos em oncogenes, genes com potencial de transformação) estimulam as células à proliferação descontrolada (JOHNSON et al., 2004).

A morte celular por apoptose é fundamental para a manutenção do número de células nos tecidos. Portanto, para que haja renovação celular, é necessário que aquelas a serem substituídas passem por esse processo. Nos organismos multicelulares, quando o DNA de uma célula sofre uma lesão irreparável, ela entra em apoptose. Nesse contexto, uma das características mais importantes das células cancerígenas, que lhes garante a sobrevivência e, conseqüentemente, possibilita o aumento do número de divisões celulares além daquelas estabelecidas, é a resistência à apoptose.

O gene supressor de tumor p53 é um gene crítico do câncer. No carcinoma hepatocelular, freqüentemente, é encontrada uma mutação ou até deleção desse gene. A proteína codificada a partir dele funciona como fator de transcrição, regulando, positivamente, genes pela interação com regiões específicas do DNA, induzindo a transcrição da proteína que inibe a proliferação celular (p21), pois evita que a célula progrida na fase S do ciclo celular e replique seu DNA (LEE et al., 2001). As células defeituosas no gene p53 não entram em apoptose e, mesmo que seu DNA esteja danificado, continuam a sua divisão celular. Como resultado desse desarranjo cromossômico, genes supressores de tumor podem ser perdidos ou ativados os oncogenes. Assim, a perda de atividade do gene p53 leva ao desenvolvimento do câncer (ALBERTS, 2004).

A indução e a promoção do câncer são um processo multifacetado que envolve interações bioquímicas em nível dos genes, por meio de vias de sinalização celular, dos mecanismos de comunicação intercelular, do suprimento de nutrientes, dos canais para metástase e da resposta imune do hospedeiro. Estudos recentes destacam a relação entre a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs), tais como peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e o radical hidroxila (OH), e o desenvolvimento de várias doenças (ROVER JÚNIOR et al., 2001). As EROs geradas pelas mitocôndria e por outras fontes celulares são consideradas produtos tóxicos do metabolismo com o potencial de causar danos aos lipídios, às proteí-

nas e ao DNA, induzindo a apoptose. Para a proteção contra esses danos, denominados estresse oxidativo, a célula possui um sistema de antioxidantes endógenos como o superóxido dismutase (SOD), a catalase e a glutathione peroxidase. Assim, o estresse oxidativo pode ser considerado um desbalanço entre a produção de oxidantes e a capacidade antioxidante da célula de varrer ou neutralizar tais produtos tóxicos. Evidências sugerem que as EROs desempenham papel fundamental na regulação e na sinalização celular e que o estresse oxidativo está implicado em uma série de doenças (THANNICKAL; FANBURG, 2000). Sabe-se que dois fatores de transcrição são regulados por meio do estado redox (estado de redução – oxidação) intracelular: o fator nuclear NF-kB e o ativador de proteína AP-1. Esses fatores de transcrição regulados pelo estado redox da célula ligam-se à região promotora de vários genes diretamente envolvidos em doenças como o câncer (SEM; PACKER, 1996). O estresse oxidativo, com a produção de peróxido de hidrogênio e radical hidroxila, leva à ativação do NF-kB que migra para o núcleo e provoca a ativação de genes associados à proliferação celular, a angiogênese, a metástases e a supressão da apoptose, o que possibilita controlar a progressão do ciclo celular e, possivelmente, a diferenciação celular. O NF-kB ativado promove a oncogênese e a resistência à terapia anticâncer (JUNIOR, J. F.; 2004).

Nesse contexto, as pesquisas têm despertado o interesse para a utilização de antioxidantes naturais capazes de reduzir ou até eliminar as EROs nas células, evitando a formação de lesões e a morte celular. O *Ginkgo biloba* (Gb) tem sido descrito como um dos mais importantes agentes antioxidantes naturais, que auxiliam tanto na prevenção quanto na terapia de várias doenças e de processos degenerativos associados ao estresse oxidativo. Composto de flavonóides (glicosídeos ginkgo-flavona) e terpenóides (ginkgolídeos e bilobalídeos), o extrato demonstrou ser um fitoterápico importante na prevenção e no tratamento de diversos tipos de câncer. A seguir, estão descritos alguns dos efeitos antitumorais do *Ginkgo biloba*.

### 3 *Ginkgo biloba* como indutor de apoptose

A morte celular por apoptose é um processo controlado por genes reguladores da apoptose, entre os quais o gene Bcl-2 que regula negativamente o processo apoptótico, diminuindo a taxa de morte celular. Xu e colaboradores (2003) demonstraram que o polissacarídeo de *Ginkgo biloba*, denominado GBEP, aumentou a frequência de apoptose de células gastrotumorais e regulou negativamente o gene Bcl-2. Esses autores sugerem que o GBEP regula negativamente outros dois genes: o C-myc, que faz parte do controle da proliferação celular e o C-fos, envolvido na diferenciação do câncer gástrico.

Chen e colaboradores (2002), utilizando a linhagem tumoral de hepatócitos e *Ginkgo biloba*, observaram também uma ação pró-apoptótica nessas células. O extrato de *Ginkgo biloba* (Egb 761) diminuiu a proliferação celular de linhagens de carcinoma hepatocelular. Tal efeito inibitório pode ser atribuído à capacidade antioxidante do Egb 761 onde outros constituintes desse extrato, possivelmente, atuam como citotóxicos. A utilização desse extrato aumentou a liberação de lactato desidrogenase (LDH), um índice de necrose em células tratadas, o que sugere que o Egb 761 é capaz de aumentar a necrose.

O extrato de *Ginkgo biloba*, denominado IPS200, inibiu em até 50% os níveis de expressão do receptor benzodiazepine periférico (PBR) de carcinoma em linhagens hepatocelular, atuando em várias funções celulares, incluindo a proliferação celular e a apoptose (CHAO et al., 2004). Em certos tipos de tumor maligno e de linhagens tumorais, o PBR apresenta expressão aumentada, sendo correlacionado com o aumento da frequência de tumorigenicidade e a proliferação celular (PAPADOPOULOS et al., 2000).

O tratamento com Egb761 foi capaz de diminuir os níveis de mRNA do PBR e inibir a proliferação de linhagens tumorais de cân-

cer de mama (MDA-MB-231), glioma (U-87) e hepatocarcinoma, por meio da modificação de expressão do receptor. O papel exato do PBR ainda precisa ser esclarecido, porém alguns resultados indicam que o aumento da expressão desse receptor está relacionado ao fenótipo agressivo de alguns cânceres. O Egb 761 foi capaz de diminuir a superexpressão do PBR alterando o fenótipo agressivo de células tumorais. Por isso, esse extrato pode ser considerado uma ferramenta útil tanto na prevenção quanto no tratamento de cânceres invasivos e metástases (PRETNER; AMRI, 2006).

A perda de função da proteína p53 não só resulta na transformação de células normais em malignas como também aumenta a resistência celular a abordagens terapêuticas como drogas anticâncer e radiação (LOWE et al., 1994). Estudos desenvolvidos por Lee e colaboradores (2001) mostraram que o gene codificador da p53 é indutor de apoptose em carcinoma hepatocelular e, segundo Chao e colaboradores (2004), essas células tratadas com EGB 761 apresentaram aumento na expressão desse gene, reforçando a ação pró-apoptótica do extrato.

### 4 Efeito antiangiogênico do *Ginkgo biloba*

Um dos processos mais importantes no desenvolvimento do câncer é a angiogênese, visto que a progressão dessa doença requer uma fonte de nutrientes e oxigênio. Os neoplasmas são geneticamente plásticos e, frequentemente, se adaptam pela ativação de certos genes que resulta num aumento da habilidade em invadir tecidos e metastatizar. Uma parte crítica desse processo é a formação de novos vasos sanguíneos, a angiogênese. Cânceres sintetizam ou induzem alguns polipeptídeos, especialmente o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e angiopoitina (APN), induzindo a formação de uma rede de canais de endotélias essenciais para a nutrição com

oxigenação do tumor (YANCE; SAGAR, 2006). Atualmente, muitas pesquisas estão voltadas para a utilização de fitoterápicos capazes de inibir a angiogênese, entre os quais o *Ginkgo biloba* que foi capaz de inibir a progressão do tumor e reduzir o risco de metástases, por promover uma regulação negativa do VEGF (ZHANG, 2002). Além disso, De Feudis e colaboradores (2003) sugerem que a atividade antiangiogênica do extrato de *Ginkgo biloba* envolve sua capacidade antioxidante e inibitória das formas indutíveis e endoteliais da enzima óxido nítrico sintetase.

Wallace (2002) sugere que antioxidantes, como os flavonóides, possuem ação antiinflamatória. Uma interessante abordagem na terapia contra o câncer está relacionada à cascata inflamatória e ao início, promoção e progressão do tumor como a angiogênese e a metástase. Os eicosanóides são produzidos tanto pelos tecidos quanto pelos leucócitos infiltrantes no tumor, e seus efeitos resultam na proliferação e no reparo do tecido, na permeabilidade vascular, na inflamação e no comportamento do sistema imune. As prostaglandinas são conhecidas como classe de eicosanóides e possuem atividade antiinflamatória. Elas são sintetizadas pelas ciclooxigenases (COXs) que apresentam duas isoformas, a Cox-1 e Cox-2. A expressão de Cox-2 é induzida por mediadores inflamatórios, citocinas e promotores tumorais. Segundo Dempke e colaboradores (2001), acredita-se que essa enzima contribui para a progressão do tumor, levando à proliferação celular, inibição da apoptose, aumento da angiogênese, da metastização e à promoção da imunossupressão do hospedeiro.

Muitos produtos naturais são antioxidantes e capazes de inibir a COX-2, pois as EROs geradas apresentam uma ação direta na ativação do NF- $\kappa$ B, bem como do ativador de proteína AP-1. Ambos os fatores são capazes de estimular a transcrição de COX-2, essencial para progressão e metastização do câncer (YANCE; SAGAR, 2006).

## 5 Efeito inibitório sobre $\alpha$ catepsina B

A catepsina B (CatB) é uma cisteína proteínase pertencente à superfamília da papaína e está envolvida em muitas doenças, entre as quais o câncer (PAN et al., 2005). Há evidências de que essa enzima seja um dos componentes de uma cascata de multiproteínases associada a malignância de tumores no homem e em roedores. A catepsina B, na superfície da célula tumoral ou próxima a ela, pode participar da cascata proteolítica que leva à dissolução focal de matriz extracelular, desempenhando um importante papel na malignância do tumor (BUCK, 1992).

A amentoflavona é encontrada em várias plantas com propriedade medicinal, entre as quais o *Ginkgo biloba*. Os resultados obtidos pelo grupo de Pan e seus colaboradores (2005) demonstraram que as amentoflavonas são um novo grupo de inibidores naturais reversíveis da CatB. Abre-se, então, a perspectiva para o desenho de potentes inibidores análogos da catepsina B e, a partir daí, pode-se desenvolver uma nova estratégia de combate ao câncer.

## 6 Considerações finais

A regulação da expressão gênica pelos oxidantes, antioxidantes e pelo estado redox abre novas perspectivas para abordagem de novas terapias no combate ao câncer e a outras doenças desencadeadas pelo estresse oxidativo. Estudos mostram que o *Ginkgo biloba* é um importante agente antitumoral, que resulta na inibição da angiogênese e na indução de apoptose, podendo prevenir processos de invasão e metastatização do tumor. A ação antioxidante do *Ginkgo biloba* diminui os níveis de EROs na célula, o que leva à inibição da ativação de fatores de transcrição de genes envolvidos no desenvolvimento e na agressividade do câncer. Portanto, o *Ginkgo biloba* constitui uma nova classe de fitoterápicos com potente atividade

antitumoral e seu uso tanto na prevenção quanto no tratamento de vários tipos de câncer pode ser considerado na medicina convencional.

### **Ginkgo biloba and Cancer: possible correlations**

*Ginkgo biloba* extract (Egb 761) is well known for its antioxidant property to scavenge free radicals and several studies reported that the antioxidant activity could be used in prevention and therapy of diseases associated with oxidative stress. Besides the effects of *Ginkgo biloba* as antioxidant and lipoperoxidation inhibitor, it is involved in apoptosis of tumoral cells. Moreover, *Ginkgo biloba* extracts inhibits angiogenesis by downregulation of VEGF. These data support the hypothesis of *Ginkgo biloba* as a potent anticancer agent with good prospects in clinical application.

**Key-words:** Angiogenesis. Antioxidants. Apoptosis. Cancer. *Ginkgo biloba*.

### **Referências**

- ALTIOK N.; ERSOZ M.; KARPUZ V.; KOYUTURK M. Ginkgo biloba extract regulates differentially the cell death induced by hydrogen peroxide and simvastatin. *Neurotoxicology*. 2006 Mar; 27(2): 158-63.
- BUCK, M.R.; KARUSTIS, D.G.; DAY, N. A.; HONNTT, K.V.; SLOANE, B.F. Degradation of extracellular-matrix proteins by human cathepsin B from normal and tumour tissues. *Biochem. J.* 1992; 282: 273-278
- CHAO, J.C.J.; HUNG, H.C.; CHEN, S.H.; FANG, C.L. Effects of *Ginkgo biloba* extract on cytoprotective factors in rats with duodenal ulcer. *World J Gastroenterol* 2004; 10(4): 560-566
- CHEN, Q.; YANG, G.W.; AN, L.G. Apoptosis of hepatoma cells SMMC-7721 induced by *Ginkgo biloba* seed polysaccharide. *World J Gastroenterol* 2002; 8(5): 832-836
- DE FEUDS, F.V.; PAPADOPOULOS, V.; DRIEU, K. *Ginkgo biloba* extract and cancer: a research area in its infancy. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2003; 17(4): 405-17.
- DEMPKE, W.; RIE, C; GROTHEY, A.; SCHMOLL, H.D. Cyclooxygenase-2: a novel target for cancer chemotherapy? *J Cancer Res Clin Oncol.* 2001; 127:411-417
- ELI R.; FASCIANO J.A. An adjunctive preventive treatment for cancer: ultraviolet light and ginkgo biloba, together with other antioxidants, are a safe and powerful, but largely ignored, treatment option for the prevention of cancer. *Med Hypotheses.* 2006; 66(6):1152-6.
- JOHNSON A.; RAFF, L.; WALTER, R. *Biologia Molecular da célula*. 4. ed.: Editora Artmed, 2004; 1313-1362.
- KIM K.S.; RHEE K.H.; YOON J.H.; LEE J.G.; LEE J.H.; YOO J.B. Ginkgo biloba extract (EGb 761) induces apoptosis by the activation of caspase-3 in oral cavity cancer cells. *Oral Oncol.* 2005; Apr;41(4): 383-9.
- KLEIJNEN, J & KNIPSCHILD, P. *Ginkgo biloba* for cerebral insufficiency. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1992; 34: 352-358.
- LEE, K.-H.; KIM, K.-C., JUNG, Y.-J.; HAM, Y.-H.; JANG, J.-J.; KWON, H.; SUNG Y.-C.; KIM, S.H.; HAN, S.-K.; KIM, C.-M. Induction of Apoptosis in p53-Deficient Human Hepatoma CellLine by Wild-Type p53 Gene Transduction: Inhibition by Antioxidant. *Mol. Cells* 2001, 12(1): 17-24
- LOWE, S. W., BODIS, S., MCCLATCHEY, A., REMINGTON, L., RULEY, H. E., FISHER, D. E., HOUSMAN, D. E., and JACKS, T. p53 status and the efficacy of cancer therapy *in vivo*. *Science* 1994; 266: 807-810
- PAN, X.; TAN, N.; ZENG, G.; ZHANG, Y.; JIA, R. Amentoflavone and its derivatives as novel natural inhibitors of human Cathepsin B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2005; 13: 5819-5825
- PAPADOPOULOS, V.; KAPSIS, A.; LI, H.; AMRI, H.; HARDWICK, M.; CULTY, M.; KASPRZYK, P.G.; CARLSON, M.; MOREAU, J.P.; DRIEU, K. Drug-induced inhibition of the peripheral-type benzodiazepine receptor expression and cell proliferation in human breast cancer cells. *Anticancer Res.* 2000; Sep-Oct;20(5A):2835-47
- PRETNER, E.; AMRI, H.; LI, W.; BROWN, R.; LIN, C.S.; MAKARIOU, E.; DEFEUDIS, F.V.; DRIEU, K.; PAPADOPOULOS, V. Cancer-related overexpression of the peripheral-type benzodiazepine receptor and cytostatic anticancer effects of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761). *Anticancer Res.* 2006 Jan-Feb; 26(1A):9-22.
- ROVER JÚNIOR, L.; HÖEHR, N. F.; VELLASCO, A.P. Sistemas antioxidantes envolvendo o ciclo metabólico da glutatona associado a métodos eletroanalíticos na avaliação do estresse oxidativo. *Quim. Nova.* 2001; 24(1):112-119,
- SEN, C. K.; PACKER, L. Antioxidant and redox regulation of genetranscription. *FASEB J.* 1996; 10: 709-720.

THANNICKAL, V.J. & FANBURG, B.L. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000; 279: L1005-L1028.

WALLACE, J.M. Nutritional and Botanical Modulation of the Inflammatory Cascade – Eicosanoids, Cyclooxygenase s, and Lipoxygenases – As an Adjunct in Cancer Therapy. *Integrative cancer therapies* 2002; 1(1): 7-37

XU A.H., CHEN H.S., SUN B.C., XIANG X.R., CHU Y.F., ZHAI F., JIA L.C. Therapeutic mechanism of *Ginkgo biloba* exocarp polysaccharides on gastric cancer. *World. J Gastroenterol*. 2003; 9(11): 2424 -2427

YANCE D.R. & SAGAR, S.M. Targeting angiogenesis with Integrative Câncer Therapies. *Integrative Cancer Therapies* 2006, 5(1): 9-29

YE B.; APONTE M.; DAI Y.; LI L, HO M.C.; VITONIS A.; EDWARDS D.; HUANG T.N; CRAMER D.W. Ginkgo biloba and ovarian cancer prevention: Epidemiological and biological evidence. *Cancer Lett*. 2007; Jun 18; 251(1): 43-52.

ZENG G.Z.; PAN X.L.; TAN N.H.; XIONG J., ZHANG Y.M. Natural biflavones as novel inhibitors of cathepsin B and K. *Eur J Med Chem*. 2006; Nov, 41(11): 1247-52.

ZHANG, L.; RUI Y.-C.; YANG, P.-Y.; QIU, Y.; Li, T.-J.; LIU H.-C. Inhibitory effects of *Ginkgo biloba* extract on vascular endothelial growth factor in rat aortic endothelial cells. *Acta Pharmacol Sin* 2002 Oct; 23 (10): 919-923

Recebido em 26 jun. 2006 / aprovado em 7 maio 2007

**Para referenciar este texto**

CASTANHO, F. L.; FUNKE, M. G.; FRANCA, L. P. de. Ginkgo biloba e Câncer. *ConScientiae Saúde*, São Paulo, v. 6, n. 1, p. 63-69, 2007.

