ÁREA DE SUBMISSÃO: PRODUTOS NATURAIS E QUÍMICA MEDICINAL –
PNQM23

ESPÉCIES DA FAMÍLIA Cucurbitaceae EM PESQUISA ANTIVIRAL - HIV/AIDS

L.E.B.VIEIRA¹, I. B. SILVA¹, K. P. RANDAU¹

¹ Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Ciências Farmacêuticas

E-mail para contato: lais-bernardo1@hotmail.com

RESUMO – Espécies de plantas da família Cucurbitaceae apresentam substâncias com atividades potenciais anti-HIV de mecanismos de ação variados. Estas informações despertaram o interesse de construir uma revisão integrativa para verificar quais espécies da família são utilizadas no combate a esta infecção. Foram selecionadas bases de dados e descritores, junto a operadores booleanos para busca dos artigos. Após a seleção destes e a compilação dos resultados as espécies Momorica charantia L. e Momordica balsamina L. foram as mais evidenciadas, apresentando compostos anti-HIV como a proteína MAP30 e a proteína inativadora de ribossomo tipo I - balsamina, respectivamente. A descoberta destas substâncias nas espécies as tornam potenciais candidatas a fármacos no combate ao HIV.

Palavras-chave: Momordica charantia. Momordica balsamina. MAP30. Balsamina

ABSTRACT - Plant species of the Cucurbitaceae family found in potential anti-HIV products of varied mechanisms of action. This information is in progress to create a integrative review to verify which species of the family are out of combat with this infection. Databases and descriptions were selected with Boolean operators to search for articles. After a selection of these and a compilation of the results as species Momorica charantia L. and Momordica balsamina L. were as evidenced, presenting anti-HIV compound as a protein MAP30 and an inactivating protein type I ribosome - balsamina, respectively. A discovery as a drug in the list of virus sources.

Keywords: Momordica charantia. Momordica balsamina. MAP30. Balsamin

1. INTRODUÇÃO

Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) são àquelas transmitidas por contato sexual, com ausência de preservativos, onde bactérias, vírus e outros microrganismos são disseminados (BRASIL, 2017).

Quanto as infecções virais, o vírus da imunodeficiência humana – HIV - foi identificado em 36,7 milhões de pessoas no fim de 2016 e, neste mesmo ano, 1 milhão morreram por causas relacionadas a ele, mantendo-o, assim, como um grande problema de saúde pública global (WHO, 2017).

O tratamento deste vírus ainda é de forma paliativa, através de medicamentos antirretrovirais eficazes (ARV) que controlam a infecção e proporcionam a estas pessoas o desfrute de uma vida saudável, longa e produtiva (WHO, 2017).

Entretanto, estão sendo relatadas na literatura, o surgimento de resistência do vírus, de forma adquirida, para os que já fazem o tratamento, e de forma transmitida àqueles recentemente infectados (PHILIPS *et al.*, 2010; CLUTTER *et al.*, 2016).

Este desenvolvimento de resistência estimulou a busca por novas alternativas de tratamento viral, como o uso de plantas medicinais. Dentre as plantas utilizadas, a família Cucurbitaceae apresenta espécies com ações frente várias doenças (CHEN *et al.*, 2008; CHINSENBUR *et al.*, 2015; CHINSENBUR, 2016; WANG *et al.*, 2017).

A ação anti-HIV desta família está presente em espécies como *Momordica charantia* L., *Momordica balsamina* L. e *Trichosanthes kirilowii* Maxim, devido a presença de metabólitos secundários em várias partes da planta como as folhas, o fruto e a semente (CHEN *et al.*, 2008; CHEN *et al.*, 2009; CHINSENBUR *et al.*, 2015).

Por meio dessas informações enriquecedoras e atuais sobre a família Cucurbitaceae, o presente trabalho realizou uma revisão integrativa para compilar resultados sobre as espécies com ação anti-HIV como forma de auxiliar a comunidade científica na identificação destes dados.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo de abordagem qualitativa que revisou a literatura para identificar artigos científicos que abordassem as espécies da família Cucurbitaceae quanto ao uso antiviral frente HIV/AIDS. Realizou-se uma revisão integrativa, definida como um instrumento de obtenção, identificação, análise e síntese da literatura direcionada a um tema específico. Este estudo foi composto por seis etapas: identificação do tema ou questionamento da revisão integrativa; amostragem ou busca na literatura; categorização dos estudos; avaliação dos estudos incluídos na revisão; interpretação dos resultados e síntese do conhecimento evidenciado nos artigos analisados ou apresentação da revisão integrativa (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

O estudo ocorreu nos meses de outubro à novembro de 2017, tendo como questão de pesquisa: Quais espécies da família Cucurbitaceae são utilizadas em pesquisas contra HIV? A coleta de artigos foi realizada nas bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e PubMed, utilizando-se como descritores de assunto “HIV”, “Cucurbitaceae” e “Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS)”. Para a busca, foi utilizado o booleano “AND”, artigos escritos nos idiomas inglês e português, num período de 10 (dez) anos, que estivessem disponíveis *online*.

Como critérios de exclusão publicações no formato teses, dissertações, capítulos de livro, as que não tinham relação com o tema da pesquisa, bem como trabalhos em outros idiomas e fora do período estabelecido, além dos que não estivessem disponíveis na íntegra. Tomou-se o cuidado em excluir os artigos que se repetiam entre as bases.

Visando à sistematização dos dados, foi desenvolvido um instrumento de coleta contendo: título, autor, ano da publicação, objetivo, resultado e conclusão do estudo. Após coleta dos dados, foi caracterizado o *scopus* de análise. Os artigos foram comparados e agrupados por similaridade.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir do levantamento de artigos na literatura, foi realizado a seleção destes a partir dos critérios de inclusão e exclusão para posterior análise das informações, obtendo-se um total de 644 artigos conforme Figura 1.

Figura 1- Fluxograma de seleção de artigos.

Posterior a seleção dos artigos, foram compilados resultados, evidenciados conforme a Tabela 1, contendo as variáveis analisadas para melhor entendimento do assunto quanto a atividade anti-HIV de espécies da família Cucurbitaceae.

Tabela 1. Distribuição da amostra de estudo quanto as variáveis: autor, ano, objetivo, resultados frente atividade anti-HIV e conclusão.

Autor/Ano	Espécie	Objetivo	Resultados Anti-HIV	Conclusão
Fang, E.F.; Ng, T.B. 2011	<i>M. charantia</i>	Focar na eficácia e mecanismos de atividades anti-diabética, anti-HIV e antitumoral, com intenção fornecer para pessoas com interesse em <i>Momordica charantia</i>	O MAP30, proteína inativadora de ribossomo tipo I (RIP I), inibiu infecções do HIV-1 em linfócitos T, monócitos e replicações do HIV em células já infectadas. Mecanismo associado à sua ligação e inativação do DNA viral por repetição de terminações longas de HIV-1 e por inibição da integrase e transcriptase reversa.	A magnitude mundial da infecção por AIDS e a ausência de vacinas contra esta doença representa uma urgência em busca de novos medicamentos. Estima-se que o uso dos compostos do melão-amargo ou MAP30, especialmente, sejam promissores e necessitam de mais ensaios clínicos.
Kaur, I.; Puri, M.; Ahmed, Z.; Blanchet, F. P.; Mangeat, B.; Piguet, V. 2013	<i>M. balsamina</i>	Investigar atividade anti-HIV-1 de balsamina purificada	Balsamina reduziu drasticamente a replicação viral em ensaios com linhagens de células Jukart T, através do monitoramento das proteínas virais p24 e transcriptase reversa. Quando testada frente células T CD4+, inibiu a replicação do HIV-1, sem afetar a viabilidade celular.	Houve atividade antiviral de Balsamina frente HIV-1 em células T CD4+ inibindo a replicação do vírus, sua ação é estável ao longo do tempo, com ausência de resistência emergente e que a inibição não se deve a um efeito citotóxico.

ENCONTRO BRASILEIRO PARA INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

Palamthodi, S.; Lele, S. S. 2014	<i>M. charantia</i>	Testar extratos de partes de três diferentes vegetais da família Cucurbitaceae - <i>Benicasa hispida</i> , <i>Lagenaria siceraria</i> e <i>Momordica charantia</i> - frente várias doenças.	Evidenciou que <i>M. charantia</i> , a partir de isolados fitoquímicos, apresentou atividade anti-HIV. Alfa e beta momorcarina inibem a enzima integrase do HIV-1, lecitina inibe a transcriptase reversa e a proteína <i>Momordica</i> anti-HIV (MAP30) inibe a transcriptase reversa e proteínas do núcleo viral. Outra proteína - MRK29 - apresentou também atividades frente a transcriptase reversa viral em 50%	Os vegetais da família Cucurbitaceae são bem conhecidos quanto seus valores medicinais e pesquisas científicas estão extensivas estão sendo feitas nesta área para identificação de compostos bioativos. Entretanto, pesquisas em terapia baseada em evidência são poucas, sendo estas necessárias.
Nagarani, G.; Abirami, A.; Siddhuraju, P 2014	<i>M. charantia</i> , <i>M. balsamina</i>	Comparar e destacar os valores nutricionais, a fitoquímica e os efeitos fisiológicos de espécies de <i>Momordica</i> selvagens com variedades desconhecidas	MAP30 e a proteína inativadora de ribossomos tipo I (RIP-I) apresentaram atividade anti-HIV. A polpa de fruta de <i>Momordica balsamina</i> teve atividade eficaz contra HIV-1 e estimulou o aumento de células T CD4+ nas duas primeiras semanas em teste <i>in vivo</i> .	As espécies selvagens de espécie <i>Momordica</i> apresentam fitocompostos em potencial para o tratamento de diversas doenças, mas estudos são escassos. A revisão trouxe informações para futuras investigações.
Thiruvengadam, M.; Rekha, K.; Chung, I. M. 2015	<i>M. dioica</i>	Avaliar atividade antioxidante e antimicrobiana e produção de compostos fenólicos de raízes transgênicas de <i>M. dioica</i> .	Derivados de flavonoides de raízes transgênicas apresentaram atividade antiviral frente vários vírus, dentre eles o HIV.	Grupos fenólicos foram maiores nas raízes transgênicas e que estes resultados podem usados de forma eficaz para a cura de doenças incluindo as virais.
Diaz, J. H. 2016	<i>M. balsamina</i>	Apresentar as plantas comestíveis e medicinais exóticas que estão incluídas nas Américas e outras partes do mundo.	Momordina obtida de <i>Momordica balsamina</i> demonstrou propriedades de inibição ribossomal, semelhante a ricina. A <i>balsamina</i> , demonstrou inibição da replicação do HIV-1 em células T CD4+.	Apesar dos efeitos antimicrobianos de <i>M. balsamina</i> , sua ingestão pode ocasionar efeitos indesejados no trato gastrointestinal e hipoglicemia.
Raina, K.; Kumar, D.; Agarwal, R. 2016	<i>M. charantia</i>	Revisão de literatura baseada nos componentes de <i>M. charantia</i> e seus benefícios	A proteína MAP30 apresentou atividade anti-HIV <i>in vitro</i> causando inativação do DNA e ribossomos virais, sinergismo com outras drogas	Apesar de haver várias pesquisas sobre o fruto da <i>M. charantia</i> , é necessário saber qual eficácia este fruto

Ação anti-HIV de espécies do gênero *Momordica* (Cucurbitaceae)

Todos os trabalhos abordaram, dentre várias doenças, estudos frente ação anti-HIV de espécies de plantas do gênero *Momordica* (Cucurbitaceae). Majoritariamente evidenciou-se *Momordica charantia* L. como principal agente antiviral, detentora de moléculas viáveis para o vírus da imunodeficiência humana - HIV.

Fang e Ng (2011), ao realizarem uma revisão de literatura frente ações medicinais de *M. charantia*, descreveram esta espécie como Cornucópia da Saúde visto suas atividades bem consolidadas pela comunidade científica. Nesta revisão há a abordagem da proteína *Momordica* anti-HIV - MAP30- relatado desde 1990, classificado como uma proteína inativadora de ribossomos tipo I (RIP I). Este composto pode inibir infecções do HIV-1 em linfócitos T, monócitos e a replicação do vírus em células infectadas por sua ligação ao DNA viral, adicionando repetições longas terminais, impedindo a integração do DNA do HIV ao genoma do hospedeiro e também pela inibição da integrase e transcriptase reversa do HIV-1. A proteína recombinante MAP30 (re-MAP30) apresentou atividade semelhante a nativa. Neste levantamento são evidenciadas algumas outras moléculas homólogas ao MAP30 – α -momorcarina e β -momorcarina – que também apresentam atividade em potencial para o HIV.

Outro estudo realizado por Palantholi e Lele (2014) trazem informações que corroboram com os autores acima por meio de uma revisão de literatura. A partir de extratos de folhas de *M. charantia*, foram evidenciadas várias classes de metabólitos secundários e pela fitoquímica identificados. Dentre eles estavam o MAP30, discutido também pelos autores Fang e Ng (2011), alfa e beta-momorcarina que apresentam atividade anti-HIV por meio de inibição da integrase do HIV-1, lecitina com ação de inibição da transcriptase reversa e a proteína MRK29, obtida de sementes e frutos maduros, a qual tem atividade em 50% para inibição da transcriptase reversa.

Nagarani *et al.* (2014) e Raina *et al.* (2016) também evidenciaram em seus estudos a proteína MAP30 quanto a eficácia de sua atividade anti-HIV.

Em um novo estudo realizado por Kaur *et al.* (2013), a atividade anti-HIV foi reportada a outra espécie do gênero *Momordica* – *Momordica balsamina*. De suas sementes foi isolada a Balsamina – uma RIP I. Testes para verificação da ação anti-HIV foram realizados em linhagens de células Jurkat T, onde resultou em diminuição >99% do vírus no ensaio de transcriptase reversa e confirmados pelo *Western blotting*. Quanto a IC₅₀, demonstrou resultados dose-dependentes – 10,2nM e teve sua TC₅₀ próximo de 6,25 μ M frente a droga padrão Zidovudina - 329 μ M. Algo interessante analisado ocorreu pela análise resistência a substância pelo vírus, haja visto sua potencial forma de mutação, onde viu-se que não foi desenvolvida alguma forma de resistência emergente.

Quando testada frente células T CD4+ com HVI-1 em replicação, também apresentou atividade dose-dependente e não desenvolveu efeitos deletérios as linhagens. Sua TC₅₀ foi de 8,75 μ M em comparação a Zidovudina - 31 μ M. A partir dos resultados que o estudo compilou, chegaram a conclusão de que a balsamina é um potente inibidor do HIV-1 em replicação e que elas não afetam a viabilidade celular.

Nagarani *et al* (2014) relatou também a atividade anti-HIV de *M. balsamina* como também sua ação de estímulo ao crescimento de células T CD4+ em testes *in vivo* em ratos, nas duas primeiras semanas de tratamento.

Esta ação também foi descrita por Diaz (2016) ao realizar um levantamento sobre duas espécies – *M. charantia* e *M. balsamina* – quanto suas características como também suas propriedades medicinais. Ele trouxe a atividade anti-HIV de dois compostos da *M. balsamina*, a momordina, onde descreve sua propriedade inativadora de ribossomos –

RIP - como também fala da balsamina com ação de inibição do HIV em experimentos em células CD4+ onde relata que houve ausência de efeitos tóxicos. Thiruvengadam *et al.* (2015), no entanto, buscou a verificação de atividades da espécie *Momordica dioica*. Esta é também pertencente a família Cucurbitaceae e tem grande valor nutricional além de ser utilizada na medicina tradicional. É nativa de regiões tropicais como África, Ásia e América do Sul.

O estudo foi realizado em raízes peludas de *M. dioica* onde estas eram induzidas a um melhoramento por *Agrobacterium rhizogenes* para potencializar seu sistema biotecnológico e assim avaliar a formação de metabólitos secundários e sua atividade, dentre as quais, a antimicrobiana.

Os compostos fenólicos, dentre eles os flavonoides e seus derivados, apresentaram ação frente uma variedade de vírus, dentre eles, o HIV, de modo superior quando comparado as raízes não-modificada. Assim o autor diz que estes resultados demonstraram a ação das raízes peludas de modo eficaz e que o uso destas modificações pode ser adotado. Ao analisar os resultados da pesquisa quanto a ação anti-HIV-1, verifica-se que as espécies do gênero *Momordica* são potenciais candidatas a futuros fármacos para tratamento de infecções contra o HIV, evitando assim a AIDS. Apresentam moléculas viáveis de diversas partes da planta, muitas com elucidação estrutural realizada, o que possibilita estudos *in silico* para verificação de potenciais locais de ligação a estrutura viral do HIV. Mas, direcionamentos para estudos *in vivo* são necessários para verificação destas atividades, como forma de analisar de modo sistêmico as ações destas moléculas para determinação da farmacocinética e farmacodinâmica.

4. CONCLUSÃO

Os levantamentos de dados a partir dos artigos selecionados traz a comunidade científica um olhar diferenciado às espécies da família Cucurbitaceae, principalmente as pertencentes a espécie *Momordica*, frente o HIV, visto que há moléculas com estruturas definidas e com ação em potencial para o combate deste vírus, com efeitos citotóxicos baixos quando comparados a drogas padrão de tratamento.

5. REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, 2017. [citado em 16 de março de 2017]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-sao-ist>

CHEN, J.; TIAN, R.; QIU, M.; LU, L.; ZHENG, Y.; ZHANG, Z. Trinorcucurbitane and cucurbitane triterpenoids from the roots of *Momordica charantia*. **Phytochemistry**. v. 69, p. 1043–1048, 2008.

CHEN, J. C.; LIU, W. Q.; LU, L.; QIU, M. H.; ZHENG, Y. T.; YANG, L. M.; ZHANG, X. M.; ZHOU, L.; LI, Z. R. Kuguacins F–S, cucurbitane triterpenoids from *Momordica charantia*. **Phytochemistry**. v. 70, p. 133–140, 2009.

CHINSEMBU, K. C.; HIJARUNGURU, A.; MBANGU, A. Ethnomedicinal plants used by traditional healers in the management of HIV/AIDS opportunistic diseases in Rundu, Kavango East Region, Namibia. **South African Journal of Botany**. v. 100, p. 33–42, 2015.

CHINSEMBU, K. C. Ethnobotanical study of medicinal flora utilised by traditional healers in the management of sexually transmitted infections in Sesheke District,

Western Province, Zambia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v. 26, p. 268-274, 2016.

CLUTTER, D. S.; JORDAN, M. R.; BERTAGNOLIO, S.; SHAFER, R. W. HIV-1 drug resistance and resistance testing. **Infection, Genetics and Evolution**. v. 46, p. 292–307, 2016.

DIAZ, J. H. Picking edible and medicinal plants: exotic “apples” and “pears”. **Wilderness & Environmental Medicine**. v. 27, p. 168-170, 2016.

FANG, E.F.; NG, T.B. Bitter Gourd (*Momordica charantia*) is a Cornucopia of Health: A Review of its Credited Antidiabetic, Anti-HIV, and Antitumor Properties. **Current Molecular Medicine**. v. 11, p. 417-436, 2011.

KAUR, I.; PURI, M.; AHMED, Z.; BLANCHET, F. P.; MANGEAT, B.; PIGUET, V. Inhibition of HIV-1 Replication by Balsamin, a Ribosome Inactivating Protein of *Momordica balsamina*. **Plos One**. v. 8, p. e73780, 2013.

NAGARANI, G.; ABIRAMI, A.; SIDDHURAJU, P. Food prospects and nutraceutical attributes of *Momordica* species: Apotential tropical bioresources – A review. **Food Sci. Hum. Wellness**. v. 3, p. 117-126, 2014.

PALAMTHODI, S.; LELE, S. S. Nutraceutical applications of gourd family vegetables: *Benincasa hispida*, *Lagenaria siceraria* and *Momordica charantia*. **Biomedicine & Preventive Nutrition**. v. 4, p. 15-21, 2014.

PHILLIPS, A. N.; CAMBIANO, V.; MINERS, A.; REVILL, P.; PILLAY, D.; LUNDGREN, J. D.; BENNETT, D.; RAIZES, E.; NAKAGAWA, F.; DE LUCA, A.; VITORIA, M.; BARCAROLO, J.; PERRIENS, J.; JORDAN, M. R.; BERTAGNOLIO, S. Effectiveness and cost-effectiveness of potential responses to future high levels of transmitted HIV drug resistance in antiretroviral drug-naïve populations beginning treatment: modelling study and economic analysis. **The Lancet**. v. 1, p. e85-e93, 2014.

RAINA, K.; KUMAR, D.; AGARWAL, R. Promise of bitter melon (*Momordica charantia*) bioactives in cancerprevention and therapy. **Seminars in Cancer Biology**. v. 40-41, p. 116-129, 2016.

THIRUVENGADAM, M.; REKHA, K.; CHUNG, I. M. Induction of hairy roots by *Agrobacterium rhizogenes*-mediatedtransformation of spine gourd (*Momordica dioica* Roxb. ex. willd) forthe assessment of phenolic compounds and biological activities. **Scientia Horticulturae**. v. 198, p. 132-141, 2016.

WANG, S.; LI, Z.; YANG, G.; HOB, C. T.; LI, S. *Momordica charantia*: a popular health-promoting vegetable with multifunctionality. **Food and Nutrition**. v. 8, p. 1749-1762, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. [citado em julho de 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>.

6. AGRADECIMENTOS

CAPES