

Caracterização dos efeitos biológicos da romã em células de leucemia

Ana Karoliny da Silva Lima; Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil; anakaaa04@gmail.com

Juniel Assis Crespo Neto; Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil;

Regiane Costa de Oliveira; Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil;

Daniele de Sá Pereira; Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil;

Maria Júlia Leite Rodrigues; Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil;

Brad Lira de Sales; Diretoria de Ensino e Pesquisa, Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil;

Jerusa Araújo Quintão Arantes Faria; Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil;

Allyson Guimarães da Costa; Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil;

1. Introdução

As leucemias constituem neoplasias hematológicas caracterizadas pela proliferação desregulada de células-tronco hematopoéticas malignamente transformadas, cujo acúmulo na medula óssea compromete o crescimento e a maturação das linhagens hematopoéticas normais¹. A leucemia mieloide aguda (LMA) apresenta elevada heterogeneidade biológica, evolução rápida e agressiva, manifestando-se principalmente por falência medular. Apesar dos avanços terapêuticos, a taxa de sobrevida global permanece limitada, sobretudo em pacientes idosos². Já a leucemia linfoblástica aguda (LLA) consiste em uma proliferação maligna de células linfoides em estágios iniciais de diferenciação, cuja incidência é mais elevada na infância, representando aproximadamente 60% dos casos antes dos 20 anos^{3,4}. Por outro lado, as leucemias crônicas, como a leucemia mieloide crônica (LMC) e a leucemia linfocítica crônica (LLC), apresentam curso clínico mais indolente. A LMC está fortemente associada à presença do cromossomo Filadélfia e ao gene de fusão *BCR-ABL1*, que resulta em ativação constitutiva de tirosina-quinase, enquanto a LLC caracteriza-se pelo acúmulo progressivo de linfócitos B maduros imunologicamente incompetentes, sendo mais prevalente em indivíduos idosos^{5,6}.

Nas últimas duas décadas, o tratamento das leucemias avançou consideravelmente, incorporando novos fármacos e estratégias, embora a quimioterapia, a radioterapia e o transplante de células-tronco ainda representem a base terapêutica⁷. Nesse contexto, produtos naturais têm despertado crescente interesse como alternativas ou adjuvantes, devido à sua diversidade estrutural e propriedades antitumorais⁸. Compostos bioativos como alcaloides, flavonoides, terpenoides e polifenóis demonstraram induzir apoptose, inibir a proliferação celular e modular vias de sinalização associadas à progressão tumoral^{9,10}.

Entre eles, a romã (*Punica granatum*), especialmente o óleo extraído de suas sementes, destaca-se por conter elagitaninos (como a punicalagina), ácido elágico e antocianinas. Esses metabólitos apresentam atividade antioxidante, antiproliferativa e pró-apoptótica em modelos de leucemia, atuando na ativação de caspases, na modulação da via mitocondrial e na inibição de proteínas antiapoptóticas como Bcl-2¹¹. De forma semelhante, o óleo demonstrou tais efeitos em câncer de mama, reduziu a viabilidade celular e a angiogênese em câncer de próstata e induziu apoptose, além de limitar a progressão tumoral, em câncer de cólon¹². Além disso, a

punicalagina regula espécies reativas de oxigênio e sinalizações críticas para a sobrevivência celular, configurando-se como candidato promissor a agente adjuvante no tratamento de leucemias ¹³. Diante disso, este estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura descritiva do potencial terapêutico dos metabólicos secundários presentes no óleo da romã (*Punica granatum*), avaliando seus efeitos antioxidantes, antiproliferativos e pró-apoptóticos em células leucêmicas, bem como sua capacidade de modular vias de sinalização associadas à progressão tumoral¹³.

2. Material e Métodos

Este trabalho consiste em uma revisão descritiva e integrada da literatura, que analisou um total de 21 artigos científicos publicados entre os anos de 1994 e 2024. A metodologia de busca foi sistematicamente conduzida nas principais bases de dados eletrônicas, incluindo PubMed/MEDLINE, Scopus e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Para a seleção dos estudos, foram utilizados os seguintes descritores e palavras-chave: "leucemia", "*Punica granatum*", "romã", "compostos naturais" e "efeito terapêutico". Os critérios de inclusão abrangeram estudos experimentais *in vitro*, *in vivo* e revisões bibliográficas que abordassem de forma específica os efeitos promissores de compostos bioativos isolados ou extratos brutos derivados da *Punica granatum*, em diversas linhagens celulares de leucemias. O foco principal foi identificar e comparar a capacidade anticancerígena e os mecanismos de ação dos compostos naturais derivados de *Punica granatum*, bem como avaliar sua possibilidade de aplicação como tratamento adjuvante ou complementar em oncologia.

3. Resultados e Discussão

Material testado	Modelo de estudo	Efeito	Ano	Ref
Extrato etanólico bruto da casca de <i>Punica granatum</i> (romã)	LMC; K562	Inibição do crescimento celular (apoptose e parada em G2/M)	2015	14
Suco fresco, fermentado e pericarpo	LMA; HL-60 (in vitro)	Promoção da diferenciação e inibição da proliferação celular	2004	15
Peptídeo PG2 derivado da romã	Células de leucemia aguda NB4 e MOLT-4 (in vitro)	Indução de apoptose via CDK2/miR-339-5p/caspase-3; sinergismo com daunorrubicina	2024	16
Extrato de romã rico em polifenóis	Revisão e testes in vitro/in vivo (cânceres hematológicos, incluindo leucemias)	Atividade antiproliferativa, pró-apoptótica e anti-invasiva	2021	17
Derivados bioativos de <i>Punica granatum</i>	Revisão sobre terapias de LMA	Potencial adjuvante às terapias convencionais; efeito antiproliferativo e pró-apoptótico	2018	18
Suco de romã e frações ricas em elagitaninos (punicalagina)	linhagens de leucemia linfóides: CCRF-CEM, MOLT-3; mielóides: THP-1)	Indução de apoptose, parada do ciclo celular (fase S), redução de ATP;	2013	19

Extrato de romã (<i>Punica granatum</i>)	Linhagem de leucemia Jurkat	Citotoxicidade seletiva, indução de apoptose e arresto do ciclo celular (G0/G1)	2021	13
---	--------------------------------	---	------	----

Tabela 1: Compilação de evidências experimentais sobre os efeitos de *Punica granatum* em células leucêmicas.

Estudos demonstram que diferentes derivados de *Punica granatum* exercem efeitos antitumorais relevantes em células leucêmicas. O extrato etanólico da casca apresentou inibição do crescimento celular em K562, induzindo apoptose e parada em G2/M¹⁴. De forma semelhante, o suco fresco e o pericarpo fermentado promoveram diferenciação e redução da proliferação em células de LMA¹⁵. O peptídeo PG2 induziu apoptose em células NB4 e MOLT-4, envolvendo CDK2/miR-339-5p/caspase-3, além de sinergismo com daunorrubicina¹⁶.

Outro achado relevante foi a atividade antiproliferativa, pró-apoptótica e anti-invasiva atribuída ao extrato de romã rico em polifenóis, descrito em revisões e ensaios in vitro e in vivo envolvendo diferentes neoplasias hematológicas, incluindo leucemias¹⁷. Esses resultados corroboram o papel da romã como fonte de metabólitos secundários com potencial terapêutico em ambientes tumorais de alta complexidade. Adicionalmente, estudos de revisão destacam que derivados bioativos da romã podem atuar como adjuvantes às terapias convencionais, contribuindo para o aumento da resposta antitumoral por meio de mecanismos pró-apoptóticos e antiproliferativos, especialmente em leucemia mieloide aguda²⁰.

É importante destacar que distintas partes da romã concentram diferentes polifenóis e ácidos graxos, como punicalagina, punicalina e ácido elágico, majoritariamente no pericarpo, e ácidos graxos como linolênico e linoleico, predominantes no óleo da semente²¹. Esses compostos apresentam mecanismos de ação diferenciados, incluindo bloqueio do ciclo celular, ativação de caspases, indução de estresse oxidativo e modulação da resposta apoptótica, o que explica a diversidade de efeitos relatados nos diferentes modelos leucêmicos¹². De modo geral, esses achados reforçam o potencial da romã como fonte de agentes bioativos com ação adjuvante em neoplasias hematológicas, embora a validação em estudos in vivo e clínicos ainda seja necessária.

4. Conclusão

Os resultados evidenciam que derivados de *Punica granatum* apresentam atividade antitumoral significativa em células leucêmicas, atuando por mecanismos como indução de apoptose, bloqueio do ciclo celular e estresse oxidativo. Tais achados reforçam o potencial da romã como fonte de compostos bioativos promissores para terapias complementares.

Palavras-Chaves: Leucemia, citotoxicidade, compostos bioativos, apoptose; *Punica granatum*.

Agradecimentos

Agradecemos à UFAM, CAPES, CNPQ e FAPEAM pela disponibilização de recursos financeiros e pelo apoio institucional, e ao grupo de pesquisa Amazon InterScience pelo suporte durante este estudo.

Divulgação

Os autores não relataram qualquer conflito de interesse durante a condução deste estudo. Portanto, o Congresso Pan-Amazônico de Oncologia detém os direitos autorais e possui a aprovação e permissão dos autores para a divulgação deste resumo por meios eletrônicos.

Referências

1. Cragg GM, Pezzuto JM. Natural Products as a Vital Source for the Discovery of Cancer Chemotherapeutic and Chemopreventive Agents. *Medical Principles and Practice*. 2016;25(Suppl. 2):41–59.
2. Devine SM, Larson RA. Acute leukemia in adults: recent developments in diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin*. 1994 Nov 1;44(6):326–52.
3. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *The Lancet*. 2006 Nov;368(9550):1894–907.
4. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2020 Apr;395(10230):1146–62.
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200–28.
6. Abreu GM, De Sousa SC, Gomes EV. Leucemia Linfoide e Mieloide: Uma breve revisão narrativa / Lymphoid and Myeloid Leukemia: A brief narrative review. *Brazilian Journal of Development* [Internet]. 2021 Aug 13;7(8):80666–81. Available from: <https://brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/34429>
7. Abbott BL. Chronic Lymphocytic Leukemia: Recent Advances in Diagnosis and Treatment. *Oncologist*. 2006 Jan 1;11(1):21–30.
8. Mechchate H, de Oliveira RC, Es-Safi I, Vasconcelos Mourão EM, Bouhrim M, Kyrylchuk A, et al. Antileukemic activity and molecular docking study of a polyphenolic extract from coriander seeds. *Pharmaceuticals*. 2021;14(8).
9. Marques JP, Lopes GC. Alcaloides Como Agentes Antitumorais : Considerações Químicas E Biológicas Alkaloids As Antitumor Agents : Chemical and Biological Considerations. *Revista UNINGÁ Review*. 2015;24:56–61.
10. Chagas M do SS, Behrens MD, Moragas-Tellis CJ, Penedo GXM, Silva AR, Gonçalves-de-Albuquerque CF. Flavonols and Flavones as Potential anti-Inflammatory, Antioxidant, and Antibacterial Compounds. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Sep 6;2022:1–21.
11. Ruiz Sada P, Palacios García L, Echeverria Echeverria A. *Punica granatum* (pomegranate) and its potential role in hematological malignancies: a review. *Med Clin (Barc)*. 2023 Jun;160(12):e15–6.

12. Moga A, Dimienescu OG, Balan A, Dima L, Toma SI, Bîgiu NF, et al. Pharmacological and therapeutic properties of punica granatum phytochemicals: Possible roles in breast cancer marius. *Molecules*. 2021 Feb 2;26(4).
13. Subkorn P, Norkaew C, Deesrisak K, Tanyong D. Punicalagin, a pomegranate compound, induces apoptosis and autophagy in acute leukemia. *PeerJ*. 2021 Nov 2;9:e12303.
14. Asmaa MS, Ali AJ, Farid J, Azman S. Growth inhibitory effects of crude pomegranate peel extract on chronic myeloid leukemia, K562 cells. *Int J Appl Basic Med Res*. 2015;5(2):100.
15. Kawaii S, Lansky EP. Differentiation-Promoting Activity of Pomegranate (*Punica granatum*) Fruit Extracts in HL-60 Human Promyelocytic Leukemia Cells. Vol. 7, *JOURNAL OF MEDICINAL FOOD J Med Food*. 2004.
16. Charoensedtasin K, Norkaew C, Naksawat M, Kheansaard W, Roytrakul S, Tanyong D. Anticancer effects of pomegranate-derived peptide PG2 on CDK2 and miRNA-339-5p-mediated apoptosis via extracellular vesicles in acute leukemia. *Sci Rep*. 2024 Nov 9;14(1):27367.
17. Wong TL, Strandberg KR, Croley CR, Fraser SE, Nagulapalli Venkata KC, Fimognari C, et al. Pomegranate bioactive constituents target multiple oncogenic and oncosuppressive signaling for cancer prevention and intervention. *Semin Cancer Biol*. 2021 Aug;73:265–93.
18. Kuykendall A, Duployez N, Boissel N, Lancet JE, Welch JS. Acute Myeloid Leukemia: The Good, the Bad, and the Ugly. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* [Internet]. 2018 May;(38):555–73. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK_199519
19. Dahlawi H, Jordan-Mahy N, Clench M, McDougall GJ, Le Maitre CL. Polyphenols are responsible for the proapoptotic properties of pomegranate juice on leukemia cell lines. *Food Sci Nutr*. 2013 Mar 20;1(2):196–208.
20. Kuykendall A, Duployez N, Boissel N, Lancet JE, Welch JS. Acute Myeloid Leukemia: The Good, the Bad, and the Ugly. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2018 May;(38):555–73.
21. Agatha G, Voigt A, Kauf E, Zintl F. Conjugated linoleic acid modulation of cell membrane in leukemia cells. *Cancer Lett*. 2004 Jun;209(1):87–103.