

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA
CAMPUS URUGUAIANA
CURSO DE FARMÁCIA

LUCAS MASAO COOPER INOUE

**AVALIAÇÃO COMPUTACIONAL DAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS DO ÓLEO
ESSENCIAL DE CITRONELA (*Cymbopogon nardus*)**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Uruguiana

2022

LUCAS MASAO COOPER INOUE

**AVALIAÇÃO COMPUTACIONAL DAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS DO ÓLEO
ESSENCIAL DE CITRONELA (*Cymbopogon nardus*)**

Trabalho apresentado como forma de avaliação do componente curricular Trabalho de Conclusão de Curso II, ao curso de Farmácia da Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia

Orientador: Prof Dr. Michel Mansur Machado

Uruguaiana

2022

I58a Inoue, Lucas Masao Cooper
Avaliação computacional das atividades biológicas do óleo
essencial de citronela (Cymbopogon nardus) / Lucas Masao
Cooper Inoue.
34 p.

Trabalho de Conclusão de Curso(Graduação)-- Universidade
Federal do Pampa, FARMÁCIA, 2022.
"Orientação: Michel Mansur Machado".

1. Citronela. 2. Cymbopogon nardus. 3. Óleo essencial. 4.
antineoplásico. I. Título.

LUCAS MASAO COOPER INOUE

**AVALIAÇÃO COMPUTACIONAL DAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS DO ÓLEO
ESSENCIAL DE CITRONELA (*Cymbopogon nardus*)**

Trabalho apresentado como forma de avaliação do componente curricular Trabalho de Conclusão de Curso II, ao curso de Farmácia da Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

Trabalho de Conclusão de Curso

Banca examinadora:



Prof. Dr. Michel Mansur Machado
Orientador
UNIPAMPA



Dra. Bruna Cocco Pilar
UNIPAMPA



Dra. Luísa Zuravski
UNIPAMPA

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer aos meus pais por tudo, minha mãe que me incentivou, me deu suporte e apoio para chegar onde cheguei, e ao meu pai, por ter proporcionado que eu estudasse e que eu fosse perseverante ao meu objetivo.

Agradecer aos meus irmãos, pela ajuda durante minha trajetória acadêmica, por me ouvirem e terem uma palavra amiga.

À minha namorada por toda paciência que teve comigo, pela cumplicidade e carinho.

Aos meus amigos de curso, foram fundamentais por terem feito a minha vida acadêmica ser mais leve e mais tranquila. Aos meus amigos fora da faculdade pelas palavras de incentivo, ensinamentos e paciência.

Agradeço ao meu orientador prof. Dr. Michel Mansur Machado pela confiança, dedicação e paciência, sempre disposto a sanar minhas dúvidas. Ao meu orientador de pesquisa prof. Dr. Luís Flávio Souza de Oliveira (*In memoriam*), fostes essencial para minha trajetória no campo da pesquisa, me despertou curiosidade e gosto sobre o assunto.

Aos demais docentes do curso de Farmácia, pelos ensinamentos e dedicação. À Universidade Federal do Pampa, campus Uruguaiana, por ser receptiva e acolhedora.

Agradeço a todos que acreditam, contribuem e torcem para o meu sucesso e comemoram junto comigo cada etapa.

RESUMO

A Citronela (*Cymbopogon nardus*) é uma planta originária da Índia, corriqueiramente utilizada como chás calmantes e digestivos, constituída por substâncias monoterpênicas e sesquiterpênicas. O objetivo deste trabalho é determinar o perfil fitoquímico do óleo essencial de *Cymbopogon nardus* e avaliar sua potencial atividade antineoplásica. A composição fitoquímica foi obtida através da Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massa (GC-MS), e seus picos foram comparados aos espectros de referência (NIST e WILEY). Os compostos majoritários do óleo, Geraniol e Citronelal, foram analisados pelas plataformas computacionais para obter o Canonical SMILES (PubChem), biodisponibilidade (Molinspiration), possíveis atividades no organismo e interações de genes/proteínas (Way2Drug nos módulos PassOnline e DIGEP-Pred). Obteve-se o resultado *in silico* de Geraniol e Citronelal com potencial antineoplásico, pois mostrou um downregulation em genes que estavam superexpressos em células cancerígenas. Mais estudos são necessários para corroborar esses resultados, porém a análise *in silico* mostrou que o óleo de Citronela possui atividade antineoplásica, podendo ser utilizada como uma promissora terapia anticâncer.

Palavras-chave: Citronela, *Cymbopogon nardus*, óleo essencial, antineoplásico.

ABSTRACT

Citronella (*Cymbopogon nardus*) is a plant originated in India, currently used in calming and digestive teas, it is consisted of monoterpenic and sesquiterpenic substances. This study aimed to determine the phytochemical essential oil of *Cymbopogon nardus* profile and evaluate its antineoplastic activity potential. The phytochemical composition was obtained through Gas Chromatography–mass Spectrometry (GC-MS), its spikes were compared to reference spectrum (NIST e WILEY). Oil major compounds, Geraniol and Citronelal, were analyzed by computing platforms to obtain the Canonical SMILES (PubChem), bioavailability (Molinspiration) and possible activities in the organism and genes/proteins interactions (Way2Drug in the PassOnline and DIGEP-Pred modules). The *in silico* result obtained in Geraniol and Citronelal as antineoplastic potential, because it showed a downregulation in genes that were overexpressed in cancer cells. More studies are needed to corroborate the results. However, *in silico* analysis showed that Citronella oil has antineoplastic activity, it could be used as a promising anticancer therapy.

Keywords: Citronella, *Cymbopogon nardus*, essential oil, antineoplastic.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: <i>Cymbopogon nardus</i>	14
Figura 2: Fórmulas estruturais dos monoterpênicos.....	15
Figura 3: Fórmulas estruturais dos sesquiterpenos.....	16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Principais constituintes do Óleo Essencial de Citronela	20
Tabela 2: Propriedades moleculares dos compostos majoritários do Óleo Essencial de Citronela	22
Tabela 3: Atividades obtidas na plataforma Way2Drug no módulo Pass-Online para o composto Geraniol.....	24
Tabela 4: Predição para o composto Citronelal com genes ou proteínas envolvidos na divisão e genética celular.....	25

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	OBJETIVOS.....	13
3	REFERENCIAL TEÓRICO	14
4	METODOLOGIA EMPREGADA	19
5	RESULTADO E DISCUSSÃO	21
6	CONCLUSÃO.....	30
	REFERÊNCIAS	31

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, pesquisadores têm investigado espécies de plantas tropicais e subtropicais que possam ter propriedades medicinais com o intuito de produzir medicamentos e cosméticos naturais, sendo acessíveis e sustentáveis (KOBÁ *et al.*, 2008). Muitos medicamentos que são utilizados hoje, como aspirina, quinina e morfina, foram originados de plantas que antes eram usadas popularmente (SUJATHA e SIRISHA, 2019).

Desde os tempos antigos os indígenas utilizavam preparações e remédios vegetais como tratamento medicinal (KAUR, BHARDWAJ e KAUR, 2021). Além das plantas originarem medicamentos como aspirina e quinina, por exemplo, também fornecem moléculas anticancerígenas importantes, como paclitaxel, vimblastina, docetaxel e vincristina (BAYALA *et al.*, 2020).

Os óleos essenciais (OE) são compostos extraídos de plantas aromáticas, sendo eles uma mistura complexa de monoterpenos, sesquiterpenos, fenólicos voláteis, álcoois, aldeídos, éteres, hidrocarbonetos e cetonas. Os OEs e extratos são utilizados desde os tempos antigos, aplicados na preservação de alimentos, produtos farmacêuticos, medicina alternativa e terapias naturais (BAYALA *et al.*, 2020; SUJATHA e SIRISHA, 2019).

Os OEs e seus constituintes voláteis são muito aplicados na prevenção e no tratamento de doenças humanas, podendo ser utilizado como bactericida, virucida, fungicida, antiparasitário, inseticida, anticâncer, antidiabético, antioxidante, entre outros. Em especial, são fontes de compostos antimicrobianos, principalmente no tratamento de bactérias e micoses humanas (BAYALA *et al.*, 2020; KOBÁ *et al.*, 2008; SUJATHA e SIRISHA, 2019).

O OE de *Cymbopogon nardus*, mais conhecido como óleo de citronela, tem sido usado corriqueiramente em repelentes de insetos, fumigante doméstico ou como agente de fragrância em produtos alimentícios e cosméticos (NAKAHARA *et al.*, 2003). Além disso, o OE de *Cymbopogon nardus* é conhecido por possuir

propriedades antioxidantes, antiinflamatórias e antimicrobianas (BAYALA *et al.*, 2020).

Como as plantas possuem papel medicinal tanto na cultura medieval quanto na atualidade, visto que diversos medicamentos têm origem de plantas, torna-se fundamental estudos com o *Cymbopogon nardus*, avaliando os mecanismos envolvidos nas propriedades biológicas já relatadas pela etnofarmacologia.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Prospectar mecanismos de ação do óleo essencial de *Cymbopogon nardus* (citronela) através de plataformas computacionais para ações já descritas pela etnofarmacologia.

2.2 ESPECÍFICOS

- Determinar o perfil fitoquímico do óleo de *Cymbopogon nardus*.
- Avaliar possíveis interações biológicas dos principais compostos do óleo de Citronela.
- Explorar e propor possíveis mecanismos de ação para as atividades biológicas dos compostos majoritários do óleo de *Cymbopogon nardus*.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 *Cymbopogon nardus*

O capim-citronela (*Cymbopogon nardus*), planta que possui origem da Índia, é usado como chá calmante e digestivo. O gênero *Cymbopogon* faz parte da família Poaceae, subfamília Panicoideae, o qual possui oitenta e cinco espécies (CASTRO *et al.*, 2010). É uma planta que pode ser cultivada na maioria dos solos, desenvolve-se muito bem em climas tropicais e subtropicais (ROCHA *et al.*, 2012).

Figura 1: *Cymbopogon nardus*



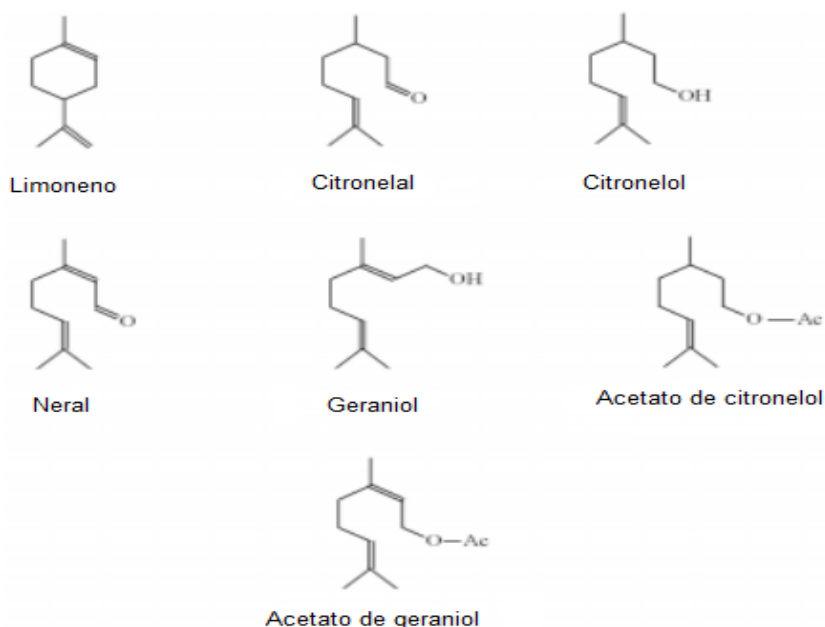
Fonte: disponível em <https://www.istockphoto.com/br/foto/cymbopogon-nardus>

Os OEs são uma mistura de substâncias voláteis e hidrofóbicas e podem ser extraídas de diferentes formas, como hidrodestilação, destilação a vapor, hidrodifusão e extração de solventes de várias partes das plantas aromáticas, como flores, sementes, folhas, etc. Eles são compostos por substâncias como terpenos, ácido fenólico e outros compostos aromáticos e alifáticos, a composição varia de acordo com a matéria prima, tipo de solo, condições de cultivo, época da colheita, meio de extração utilizado, entre outros fatores. Os OEs são conhecidos por

trazerem benefícios quanto a seu uso, podendo ter propriedades antiinflamatórias, anticonvulsivantes, imunomoduladoras, neuroprotetoras, antialérgicas e anticancerígenas (COFELICE *et al.*, 2021).

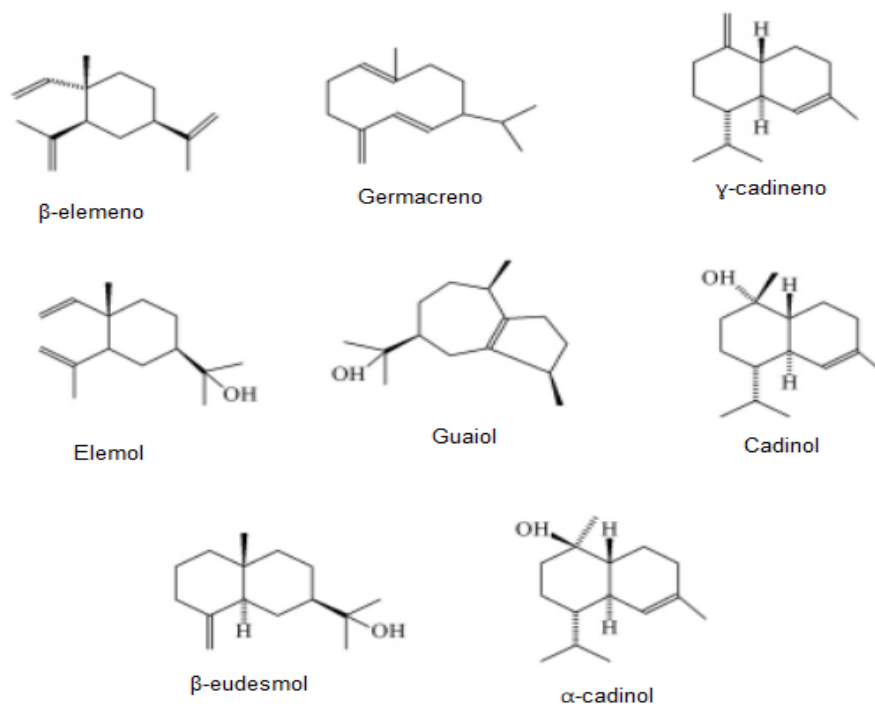
Segundo a literatura, o OE de *Cymbopogon nardus* é composto por substâncias divididas em monoterpenos e sesquiterpenos. Os monoterpenos são: limoneno, citronelal, citronelol, neral, geraniol, acetato de citronelol e acetato de geraniol (Figuras 1 e 2). Os sesquiterpenos são: -elemeno, germacreno, γ -cadineno, elemol, guaiol, cadinol, -eudesmol e α -cadinol. Os compostos majoritários são o citronelal e o geraniol. O citronelal é usado como material básico para a síntese de compostos químicos importantes chamados de iononas, como também para a síntese de vitamina A. Esse óleo essencial é utilizado também na fabricação de perfumes e cosméticos, tendo papel de repelente de insetos, apresentando atividade fungicida e bactericida (CASTRO *et al.*, 2007).

Figura 2: Fórmulas estruturais dos monoterpênicos.



Fonte: CASTRO *et al.*, 2007.

Figura 3: Fórmulas estruturais dos sesquiterpenos.



Fonte: CASTRO *et al.*, 2007.

3.2 Estudos sobre os efeitos do *Cymbopogon nardus*

Conforme Avoseh *et al.* (2015), a utilização tradicional do gênero de *Cymbopogon* em diversas localidades é como chá, suplemento medicinal, inseticida, repelente de inseto, antiinflamatório, controle da gripe e analgésico.

Nos estudos de Aguiar *et al.* (2014), a ação antifúngica, em concentrações de 0,47 mg/mL do OE de *C. nardus* pode estar relacionada devido a presença de compostos fenólicos, monoterpenos oxigenados e hidrocarbonetos sesquiterpênicos, na qual uma das principais substâncias, o citronelal, desempenha um papel fundamental para tal atividade.

Toledo *et al.* (2016) mostraram que o OE de citronela inibiu cepas clínicas de *Candida spp*, incluindo aquelas que possuem resistência a fármacos utilizados na prática médica, em concentrações que variam entre 15 μ g/mL a 1000 μ g/mL, após 12 e 24 horas. Além dessa inibição, o OE foi capaz de controlar e impedir os

principais fatores de virulência atrelados às espécies de *Candida* utilizadas no estudo, como a formação e proliferação de hifas de *C. albicans* e biofilmes, em concentrações de 2,5 mg/mL, 5 mg/mL e 10 mg/mL.

Pontes *et al.* (2018) apresentaram que o óleo essencial de citronela possui atividade bactericida contra *Staphylococcus aureus*, na concentração de 4 mg/mL. Foi notada atividade antibiofilme de *S. aureus*, por meio da redução da biomassa do biofilme formado e pela redução da viabilidade celular em comparação ao controle negativo, quando testada em concentrações entre 0,5 a 4 mg/mL.

Segundo Kaur *et al.* (2021) mostraram que a composição variável do óleo essencial é responsável pelas promissoras propriedades fungicidas, inseticidas, herbicidas e antioxidantes. A propriedade inseticida se dá pela presença dos terpenos geraniol, limoneno, eugenol e citronelal, que bloqueiam as vias neurais dos insetos, assim interrompendo o metabolismo e os movimentos. A propriedade fungicida foi atribuída a presença de compostos fenólicos, monoterpenos oxigenados e hidrocarbonetos sesquiterpênicos. A propriedade herbicida é devido a substâncias alelopáticas presentes no óleo. A atividade antioxidante se dá pelo composto citronelal, com IC₅₀ de 49 µg/mL.

Billerbeck *et al.* (2001) evidenciaram que o óleo essencial de *C.nardus* tem atividade antifúngica inibindo o crescimento de *Aspergillus niger* em concentração de 800 mg/L e incubação por 14 dias, causando modificações morfológicas celulares impossibilitando sua sobrevivência.

Sujatha e Sirisha (2019) relataram que o óleo essencial de citronela apresentou propriedade citotóxica para linhagem celular MCF-7, onde uma concentração de 20% do óleo inibiu 34,6% da linhagem celular, apresentando um IC de 65,4%.

Bayala *et al.* (2020) demonstraram que o óleo de citronela possui atividades antioxidantes, inibição antiinflamatória da lipoxigenase, como também atividade antiproliferativa em várias linhagens celulares derivadas da próstata (LNCaP e P69) ou do colo do útero (HeLa). A inibição de DPPH em concentração de 146,66 µg/mL foi de 62,14%. A atividade antiinflamatória foi de 25 ± 3% de inibição da lipoxigenase

quando em concentração de 2,2 mg/mL. A atividade antiproliferativa das linhagens celulares LNCap e HeLa apresentaram valores de IC_{50} $58.0 \pm 7.9 \mu\text{g/mL}$ e $142 \pm 6 \mu\text{g/mL}$ e $58.0 \pm 7.9 \mu\text{g/mL}$, respectivamente.

Diante dos estudos apresentados, observa-se que existem informações acerca do óleo essencial de Citronela, comprovando assim suas propriedades na manutenção da saúde. Todavia, é escasso o conhecimento sobre seu mecanismo de ação, logo possibilita uma área para que possa ser pesquisada e explorada.

4. METODOLOGIA EMPREGADA

4.1 Obtenção do óleo de Citronela

O óleo essencial de *Cymbopogon nardus* foi adquirido comercialmente da empresa nacional BIOESSÊNCIA®, a qual está há mais de 20 anos no mercado e possui selo IN - Ingredientes Naturais do IBD (Instituto Biodinâmico de Desenvolvimento Rural), que é a maior certificadora de produtos orgânicos e ingredientes naturais da América Latina.

4.2 Análise Fitoquímica do óleo

O óleo essencial de Citronela foi analisado por meio de Cromatografia gasosa de alta resolução acoplado à espectrometria de massas (CG-MS). Os picos cromatográficos foram comparados com os espectros de referência (NIST e WILEY) descritos na literatura.

4.3 Análise das características moleculares dos compostos do óleo

Para realizar a análise das características moleculares dos compostos majoritários, foi utilizada a plataforma PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>), plataforma que contém mais de 200 milhões de descrições de substâncias, mais de 95 milhões de estruturas químicas, além de milhões de resultados de testes de bioatividade e ensaios biológicos (KIM *et al.*, 2018). Além do PubChem, foi usado o Molinspiration (<https://www.molinspiration.com>), plataforma que além de determinar as propriedades das moléculas, baseada na Regra de Cinco de Lipinski, como também realiza a previsão da bioatividade do composto (PARAMASHIVAM *et al.*, 2015).

4.4 Análise dos possíveis efeitos biológicos

Para analisar os possíveis efeitos biológicos do óleo de citronela, foi utilizada a plataforma Way2Drug, no módulo PassOnline (<http://www.way2drug.com/passonline/>) e DIGEP-Pred

(<http://www.way2drug.com/ge/>). A plataforma Way2Drug prevê vários tipos de atividade biológica baseado na fórmula estrutural do composto (DRUZHILOVSKIY *et al.*, 2017).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Análise Fitoquímica do óleo essencial de Citronela (*Cymbopogon nardus*)

A **Tabela 1** mostra os principais constituintes do óleo de Citronela, identificados e quantificados por meio da Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-MS). Os compostos majoritários identificados foram o Geraniol e Citronelal, com concentração de 38,19% e 27,38%, respectivamente. Ademais foram detectadas outros compostos como Citronelol, Geranial, Neral, Limoneno e outros. O total de constituintes identificados foi de 100% por meio desta técnica.

Tabela 1: Principais constituintes do Óleo Essencial de Citronela

Composto	Porcentagem
Geraniol	38,19
Citronelal	27,38
Citronelol	11,79
Geranial	7,31
Neral	4,54
Limoneno	2,46
Outros (somados)	8,33
TOTAL	100,00

As proporções relativas dos constituintes do óleo foram expressos em porcentagem. Outros são traços de compostos somados, totalizando 8,33%.

Os óleos essenciais são misturas de diversas substâncias voláteis extraídas de diversas maneiras, sendo destilação a vapor, hidrodestilação, entre outras formas. Corriqueiramente são muito utilizados em produtos farmacêuticos devido às suas propriedades organolépticas, mas além disso o uso deles podem trazer efeitos biológicos benéficos. No presente trabalho, o óleo essencial foi analisado através da Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas (CG-MS), feita por meio do arraste a vapor das folhas de *Cymbopogon nardus*. Esse método analisa tanto qualitativamente quanto quantitativamente as amostras.

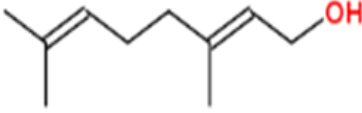
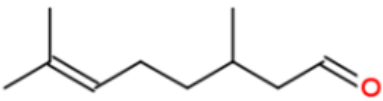
A análise fitoquímica realizada com o óleo essencial de *Cymbopogon nardus* identificou os seguintes constituintes: Geraniol (38,19%), Citronelal (27,38%), Citronelol (11,79%), Geranial (7,31%), Limoneno (2,46%) e outros compostos (8,33%). Esses resultados obtidos se assemelham com o que foi encontrado na literatura.

Conforme Castro *et al.* (2007) havia descrito, os compostos presentes no óleo essencial de *Cymbopogon nardus* são divididos em monoterpenos e sesquiterpenos, no qual as substâncias monoterpênicas são: limoneno (0,58%), citronelal (36,67%), citronelol (11,40%), neral (0,33%), geraniol (25,05%), acetato de citronelol (1,93%) e acetato de geraniol (1,89%). Já os compostos sesquiterpênicos são: -elemeno (0,42%), germacreno (0,31%), γ -cadineno (0,41%), elemol (6,99%), guaiol (1,09%), cadinol (1,50%), -eudesmol (0,91%) e α -cadinol (2,15%). De acordo com Kaur *et al.* (2021) a composição química do óleo pode variar devido a fatores ambientais, condições ecológicas e climáticas, sua origem geográfica, como também depende do método de extração e técnica de secagem.

5.2 Avaliação *in silico* das principais substâncias bioativas presentes no óleo essencial de Citronela

Como foi observado na **Tabela 1**, os compostos Geraniol e Citronelal foram os que apresentaram maiores concentrações, correspondendo a 65,57% dos constituintes do óleo. Com isso, foi consultado características moleculares desses compostos na plataforma *Molinspiration*, e os resultados estão na **Tabela 2**.

Tabela 2: Propriedades moleculares dos compostos majoritários do Óleo Essencial de Citronela

Parâmetro/Molécula	Geraniol	Citronelal
Estrutura		
miLogP*	3,20	3,60
TPSA*	20,23	17,07
Massa Molecular	154,25	154,25
Número de “H” Ionizáveis	1	0
Número de “H” Não-Ionizáveis	1	1
Número de violações a Lei de Lipinski	0	0

* miLogP = Coeficiente de partição Octanol-água; * TPSA = área de superfície polar

O *Molinspiration* é uma plataforma que fornece um conjunto de informações de acordo com cada molécula. Essas informações devem estar de acordo como a regra de Lipinski, no qual são avaliados 5 parâmetros para saber se a molécula possui boa biodisponibilidade oral, sendo eles: : miLog P \leq 5, Massa Molecular \leq 500 g.mol⁻¹, área de superfície polar (TPSA) \leq 140 Å, aceptores de ligação de hidrogênio \leq 10 e doadores de ligação de hidrogênio \leq 5. Conforme os resultados obtidos para os compostos Geraniol e Citronelal, ambos estão de acordo com os critérios de

Lipinski, logo acessam ao sítio de ação por apresentarem características lipofílicas (LIPINSKI *et al.*, 1997).

As Regras *dos Cinco* de Lipinski (LIPINSKI *et al.*, 1997) são utilizadas para prever se certa molécula terá uma boa biodisponibilidade oral e apresentará a atividade biológica almejada. As moléculas de Geraniol e Citronelal estão de acordo com esses parâmetros, demonstrando que possuem uma boa biodisponibilidade oral.

5.3 Avaliação dos possíveis efeitos biológicos

Para os possíveis efeitos biológicos do Geraniol e Citronelal, foi utilizado a plataforma computacional Way2Drug, no módulo PassOnline e DIGEP-Pred. O PassOnline previu atividades prováveis somente para o composto Geraniol, mostrado na **Tabela 3**. Para o composto Citronelal não foram previstas prováveis atividades na plataforma.

Tabela 3: Atividades obtidas na plataforma Way2Drug no módulo PassOnline para o composto Geraniol.

Pa	Nome da atividade
0,807	Tratamento de Distúrbios Fóbicos
0,766	Antiviral
0,743	Antineoplásico
0,742	Antieczemático

Pa: probabilidade do composto ativar determinada atividade. Foram considerados valores acima de 0,7.

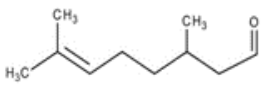
O módulo PassOnline avalia o potencial biológico geral de uma molécula semelhante a um fármaco. Com isso, pode-se utilizar para determinar os perfis de atividade biológica para moléculas virtuais, antes que se realizem os testes

biológicos. O parâmetro Pa (probabilidade de ser ativo) estima a chance da molécula ativar determinada atividade. No presente estudo foram computados resultados acima de 70% para ser significativo. Foi previsto para o composto Geraniol, através da plataforma Wa2Drug no módulo PassOnline probabilidade para atividades como regulador do metabolismo lipídico, tratamento de distúrbios fóbicos, antiulcerativo, antiviral, antineoplásico e antieczemático.

Diante das atividades obtidas, foi destacada a provável atividade antineoplásica. O câncer é um crescimento celular desregulado e não diferenciação dessas células, caracterizando assim um crescimento maligno, necessitando intervenção cirúrgica, quimioterapia e radioterapia como principais tratamentos. É estimado que agentes antineoplásicos tenham a capacidade de inibir, retardar ou reverter a progressão do desenvolvimento do câncer através da sua citotoxicidade ou pelas propriedades indutoras de apoptose. Fármacos citotóxicos previnem o crescimento acelerado e divisão de células tumorais, todavia muita vezes não tem seletividade suficiente para seus alvos, assim gerando inúmeros efeitos colaterais maléficos ao organismo durante o tratamento, como toxicidade do sistema hematopoiético, neurotoxicidade, cardiotoxicidade, nefrotoxicidade, mucosite oral e diferentes problemas gastrointestinais. Devido a isso, cria-se uma necessidade de novos agentes anticancerígenos promissores que possuam mais eficácia e menos efeitos colaterais. Derivados de plantas ou fitoquímicos tem-se mostrado um recurso abundante de agentes anticancerígenos, pois acaba originando mais de 60% dos medicamentos contra o câncer aprovados na atualidade (TULI *et al.*, 2020; ALDUBAYAN *et al.*, 2019; FINIUK *et al.*, 2017).

Utilizando o módulo Digep-Pred, foram obtidos os resultados de interação entre gene e proteína para o Citronelal, presente na **Tabela 4**. Não foi prevista pela plataforma nenhuma interação de genes ou proteína com o Geraniol relacionada com a atividade antineoplásica.

Tabela 4: Predição feita para o composto Citronelal com genes ou proteínas envolvidos na divisão e genética celular.

Sigla	Gene	Citronelal		Efeito biológico da proteína codificada pelo gene
		Efeito	%	
				
NADK	NAD Quinase	↓	81,3	As proteínas desta família estão envolvidas na quebra da matriz extracelular em processos fisiológicos normais, como desenvolvimento embrionário, reprodução e remodelação tecidual, como também em processos patológicos, como artrite e metástase.
ETS1	ETS Proto-Oncogene 1, Fator de Transcrição	↓	80,1	Essas proteínas funcionam como ativadores ou repressores da transcrição de vários genes e estão envolvidas no desenvolvimento de células-tronco, senescência e morte celular e tumorigênese.
MAPK8	Proteína Quinase 8 Ativada por Mitogênio	↓	78,7	As MAP quinases atuam como um ponto de integração para múltiplos sinais bioquímicos e estão envolvidas em uma ampla variedade de processos celulares, como proliferação, diferenciação, regulação da transcrição e

				desenvolvimento.
TNIK	Quinase de interação TRAF2 e NCK	↓	76,6	A sinalização Wnt desempenha papéis importantes na carcinogênese e no desenvolvimento embrionário.
PPARA	Receptor Alfa Ativado por Proliferador de Peroxissoma	↓	77,1	Afeta a expressão de genes alvo envolvidos na proliferação celular, diferenciação celular e nas respostas imunes e inflamatórias.

Legenda: ↓ reduz a expressão da proteína codificada pelo gene (downregulation); ↑ aumenta a expressão da proteína codificada pelo gene (upregulation); % é a probabilidade de gerar a atividade prevista.

O módulo DIGEP-Pred da plataforma Way2Drug é uma plataforma de análise *in silico* que gera respostas de expressões gênicas baseados na estrutura molecular do composto.

A NAD⁺ quinase (NADK) catalisa a produção de NADP⁺ (SCHILD *et al.*, 2021). O NADPH potencializa as vias biossintéticas (a síntese de lipídios está incluída), bem como a homeostase redox e a produção contínua de NADPH é fundamental para a sobrevivência e proliferação celular (ILTER *et al.*, 2022). A NADK pode ser um regulador da tumorigênese, visto que as células cancerígenas necessitam de quantidades suficientes de NADH e NADPH. Foi previsto um *downregulation* na proteína, com 81,3% de chance de ocorrer.

ETS1 faz parte da grande família de fatores de transcrição ETS. É uma proteína nuclear que atua como um ativador transcricional, apesar que pode reprimir a transcrição gênica, está relacionada com a imunidade e é importante na angiogênese. Uma grande expressão de ETS1 está relacionado com a progressão

de diversos cânceres, pois atua como *upregulation* de matriz metaloproteinases (MMP), proteínas envolvidas na degradação da matriz extracelular (ECM) (DITTMER, 2015). Foi previsto um *downregulation* na ETS1, com 80,1% de probabilidade de ocorrer.

MAPK8 ou também chamada de c-JUN N-terminal kinase (JNK1), faz parte da família de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK) de proteínas quinases de serina-treonina que controlam a resposta celular causados por estímulos fora da célula e participam de diversas vias de sinalização (MALIK, PAL e GUPTA, 2020). A ativação da MAPK está relacionada a tumorigenicidade dos cânceres de mama triplo, uma desregulação dessa via leva ao desenvolvimento de diversos tipos de cânceres, como câncer de pele, tumor cerebral e leucemia (XU *et al.*, 2018). Foi previsto pela plataforma um *downregulation* da MAPK8, com 78,7% de probabilidade de ocorrer.

A TNIK interage com TCF4 e β -catenina, fosforila o TCF4, levando assim a uma ativação transcricional dos genes-alvo Wnt dirigido por TCF/LEF. A função da sinalização Wnt está relacionada na manutenção de células-tronco e progenitoras no epitélio intestinal. Uma ativação mutacional na transcrição TCF4/ β -catenina pode ocasionar vários tipos de câncer, em especial o intestinal (MAHMOUDI *et al.*, 2009). Foi obtido através da predição da plataforma *downregulation* da TNIK, com 76,6% de probabilidade de se ter o efeito.

O receptor alfa ativado por proliferadores de peroxissomos (PPARA) está relacionado ao metabolismo lipídico, oxidação de ácidos graxos, como também possui papel em diversas atividades celulares, como proliferação, homeostase e tumorigênese. Possui relatos que foi encontrado em células de câncer de mama devido ao aumento da proliferação (WANG *et al.*, 2021). Foi obtido através da predição da plataforma *downregulation* da PPARA, com 77,1% de probabilidade de se ter o efeito.

Assim, sob essa perspectiva, nota-se uma interação entre as ações previstas pelas plataformas computacionais Way2Drug para atividades biológicas e

DIGEP-Pred para as interações entre genes e proteínas. Verificou-se que um *downregulation* nos genes que estão aumentados em células cancerígenas pode explicar uma possível atividade antineoplásica do óleo essencial pela ação combinado dos componentes do óleo.

6. CONCLUSÃO

Concluindo, o óleo essencial de *Cymbopogon nardus*, mais conhecido como Citronela, é constituído pelos componentes Geraniol, Citronelal, Citronelol, Geranial, Neral e Limoneno e traços de outros compostos. No total, foi obtido 100% da identificação das substâncias presentes no óleo essencial por meio da Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-MS), sendo o Geraniol (38,9%) e Citronelal (27,38%) os constituintes majoritários.

Dos efeitos biológicos previstos no óleo de citronela, foi destacado uma possível atividade antineoplásica para o Geraniol e uma possível interação de genes envolvidas na tumorigênese para o Citronelal, por meio de uma diminuição da expressão dos genes envolvidos na proliferação das células cancerígenas. Ademais, esses constituintes atenderam as Regra dos Cinco de Lipinski, mostrando assim que possui boa biodisponibilidade oral e biocompatibilidade.

Mais estudos são necessários para comprovar esse efeito, porém pelo método *in silico* foi possível mostrar que o óleo essencial possa ter essa atividade biológica, como também foi mostrado seu possível mecanismo de ação.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, Raimundo Wagner De S.; OOTANI, Marcio A.; ASCENCIO, Sérgio Donizeti; FERREIRA, Talita P.S.; SANTOS, Manoel M.Dos; SANTOS, Gil R.Dos. **Fumigant antifungal activity of corymbia citriodora and *Cymbopogon nardus* essential oils and citronellal against three fungal species.** The Scientific World Journal, 2014.

ALDUBAYA, Maha A.; ELGHARABAWY, Rehab M.; AHMED, Amira S.; TOUSSON, Ehab. **Antineoplastic Activity and Curative Role of Avenanthramides against the Growth of Ehrlich Solid Tumors in Mice.** Hindawi, ID 5162687, 2019.

AVOSEH, Opeyemi; OYEDEJI, Opeoluwa; RUNGQU, Pamela; NKEH-CHUNGAG, Benedicta; OYEDEJI, Adebola. ***Cymbopogon* species; ethnopharmacology, phytochemistry and the pharmacological importance.** Molecules, , v. 20, p 7438-7453, 2015.

BAYALA, Bagora; COULIBALY, Ahmed Y. *et al.* **Chemical composition, antioxidant, anti-inflammatory and antiproliferative activities of the essential oil of *Cymbopogon nardus*, a plant used in traditional medicine.** Biomolecular Concepts, v.11, p 86-96, 2020.

BILLERBECK, V. G. de; ROQUES, C. G.; BESSIÈRE, J. M.; FONVIELLE, J. L.; DARGENT, R.. **Effects of *Cymbopogon nardus* (L.) W. Watson essential oil on the growth and morphogenesis of *Aspergillus niger*.** Canadian Journal of Microbiology, v. 47, p 9-17, 2001.

BIOESSÊNCIA. **Nossos valores e certificados.** Disponível em <<https://www.bioessencia.com.br/nossos-valores-certificados/>> Acesso: 15 de fevereiro de 2022.

CASTRO, H G; BARBOSA, L.C.A.; LEAL, T.C.A.B.; SOUZA, C.M.; NAZARENO, A.C.. **Crescimento, teor e composição do óleo essencial de *Cymbopogon nardus* (L.).** Rev. Bras. Pl. Med., Botucatu, v.9, n.4, p.55-61, 2007.

CASTRO, Henrique Guilhon de; PERINI, Vilma Borges de Moura; DOS SANTOS, Gil Rodrigues; LEAL, Tarcísio Castro Alves Barros. **Avaliação do teor e composição do óleo essencial de *Cymbopogon nardus* (L.) em diferentes épocas de colheita.** Rev. Ciênc. Agron., v. 41, n. 2 p. 308-314, 2010.

COFELICE, Martina; CINELLI, Giuseppe; LOPEZ, Francesco; DI RENZO, Tiziana; COPPOLA, Raffaele; REALE, Anna. **Alginate-assisted lemongrass (*Cymbopogon nardus*) essential oil dispersions for antifungal activity.** Foods, v. 10, 2021.

DITTMER, Jürgen. **The role of the transcription factor Ets1 in carcinoma.** Seminars in Cancer Biology, v. 35, p 20-38, 2015.

DRUZHILOVSKIY, D. S.; RUDIK, A. V. *et al.* **Computational platform Way2Drug: from the prediction of biological activity to drug repurposing*.** Russ. Chem.

Bull., Int. Ed., v. 66, n. 10, 2017.

FINIUK, N. S.; Hreniuh, V. P.; Ostapiuk, Yu. V. *et al.* **Antineoplastic activity of novel thiazole derivatives.** *Biopolymers and Cell.* v. 33, n. 2, p 135–146, 2017.

ILTER, Didem; SCHILD, Tanya; WARD, Nathan P. *et al.* **NADK upregulation is an essential metabolic adaptation that enables breast cancer metastatic colonization.** *BioRxiv*, 2022.

KAUR, Harneet; BHARDWAJ, Urvashi; KAUR, Ramandeep. ***Cymbopogon nardus* essential oil: a comprehensive review on its chemistry and bioactivity.** *Journal of Essential Oil Research*, v. 33, n. 3, p 205–220, 2021.

KIM, Sunghwan; CHEN, Jie; CHENG, Tiejun; GINDULYTE, Asta *et al.* **PubChem 2019 update: Improved access to chemical data.** *Nucleic Acids Research*, v. 47, 2019.

KOFFI, Koba; KOMLA, Sandra; CATHERINE, Guyon; CHRISTINE, Raynaud; JEAN-PIERRE, Chaumont; LAURENCE, Nicod. ***In vitro* cytotoxic activity of *Cymbopogon citratus* L. and *Cymbopogon nardus* L. essential oils from Togo.** *Bangladesh Journal of Pharmacology*, v. 4, p 29-34, 2009.

LAGUNIN, Alexey; IVANOV, Sergey; RUDIK, Anastasia; FILIMONOV, Dmitry; POROIKOV, Vladimir. **DIGEP-Pred: web service for in silico prediction of drug-induced gene expression profiles based on structural formula.** *Bioinformatics*, v. 29, p 2062–2063, 2013.

LIPINSKI, C. A. *et al.* **Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings.** *Advanced drug delivery reviews* v. 23, n. 1-3, p. 3-25, 1997. ISSN 0169-409X.

MAHMOUDI, Tokameh; LI, Vivian SW; NG, Ser Sue *et al.* **The kinase TNIK is an essential activator of Wnt target genes.** *The EMBO Journal.*, v. 28, p 3329–3340 2009.

MALIK, Ankita; PAL, Rahul; GUPTA, Satish Kumar. **EGf-mediated reduced miR-92a-1-5p controls HTR-8/SVneo cell invasion through activation of MAPK8 and FAS which in turn increase MMP-2/-9 expression.** *Scientific Reports*, v. 10, 2020.

NAKAHARA, Kazuhiko; ALZOREKY, Najeeb S.; YOSHIHASHI, Tadashi; NGUYEN, Huong T. T.; TRAKOONTIVAKORN, Gassinee. **Chemical Composition and Antifungal Activity of Essential Oil from *Cymbopogon nardus* (Citronella Grass).** *JARQ.*, v. 37, p 249 – 252, 2003.

PARAMASHIVAM, Sathish Kumar; ELAYAPERUMAL, Kalaivani; BHAGAVAN NATARAJAN, Boopala *et al.* ***In silico* pharmacokinetic and molecular docking studies of small molecules derived from *Indigofera aspalathoides* Vahl targeting receptor tyrosine kinases.** *Bioinformation* 11, v. 2, p 073-084, 2015.

PONTES, Eveline Kelle Ursulino; MELO, Hider Machado *et al.* **Antibiofilm activity of the essential oil of citronella (*Cymbopogon nardus*) and its major component, geraniol, on the bacterial biofilms of *Staphylococcus aureus*.** Food Science and Biotechnology, v.28, p 633-639, 2019.

ROCHA, H.C.R.; ALVARENGA, C.D.; GIUSTOLIN, T.A.; BRANT, R.S.; SOUZA, M.D.C.; SARMENTO, H.G.S; BARBOSA, M.G.. **Crescimento, produção de fitomassa e teor de óleo essencial de folhas de capim citronela (*Cymbopogon nardus* (L.) Rendle) em cultivo consorciado com algodoeiro colorido no semiárido mineiro.** Rev. Bras. Pl. Med., Botucatu, v.14, p 183-187, 2012.

SCHILD, Tanya; MCREYNOLDS, Melanie R.; SHEA, Christie *et al.* **NADK is activated by oncogenic signaling to sustain pancreatic ductal adenocarcinoma.** Cell Reports, v. 35, 2021.

SEELIGER, D.; DE GROOT, B. L. **Ligand docking and binding site analysis with PyMOL and Autodock/Vina.** Journal of computer-aided molecular design, v. 24, n. 5, p. 417-422, 2010.

SEONG WEI, Lee; WEE, Wendy. **Chemical composition and antimicrobial activity of *Cymbopogon nardus* citronella essential oil against systemic bacteria of aquatic animals.** IRAN. J. MICROBIOL, v. 5, n. 2 , p 147-152, 2013.

SUJATHA, K; SIRISHA, K Bala. **Anti-cancer and Anti-oxidant activity of essential oils of *Rosmarinus officinalis*, *Azadirachta indica*, *Syzygium aromaticum* and *Cymbopogon nardus*.** Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry, v.8, p 4493-4498, 2019.

TOLEDO, Luciani Gaspar de; DOS SANTOS RAMOS, Matheus Aparecido; SPÓSITO, Larissa *et al.* **Essential oil of *Cymbopogon nardus* (L.) Rendle: A strategy to combat fungal infections caused by *Candida* species.** International Journal of Molecular Sciences, v. 17, 2016.

TULI, Hardeep Singh; AGGARWAL, Vaishali; KAUR, Jagjit *et al.* **Baicalein: A metabolite with promising antineoplastic activity.** Life Sciences, v. 259, 2020.

VELOSO, Ronice Alves; DE CASTRO, Henrique Guilhon; CARDOSO, Dione Pereira; DOS SANTOS, Gil Rodrigues; BARBOSA, Luiz Cláudio de Almeida; DA SILVA, Kamilla Pires. **Composição e fungitoxicidade do óleo essencial de capim citronela em função da adubação orgânica.** Pesq. agropec. bras., Brasília, v.47, n.12, p 1707-1713, 2012.

WANG, Chih-Yang; CHAO, Ying-Jui; CHEN, Yi-Ling *et al.* **Upregulation of peroxisome proliferator-activated receptor- α and the lipid metabolism pathway promotes carcinogenesis of ampullary cancer.** International Journal of Medical Sciences, v. 18, p 256-269, 2021.

XU,Peng; ZHANG, Guofeng; HOU, Shuangxing; SHA, Long-gui. **MAPK8 mediates**

resistance to temozolomide and apoptosis of glioblastoma cells through MAPK signaling pathway. Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 106, p 1419–1427, 2018.