DOI: https://doi.org/10.9771/cp.v15i3.42989

Sinergismo do Licopeno e Outras Drogas Contra o Câncer: uma prospecção tecnológica

Synergism of Lycopene and Other Drugs Against Cancer: a technological prospect

Antônio Kleiton de Sousa[1]
Diva de Aguiar Magalhães[1]
Marcia Luana Gomes Perfeito[1]
Stefany Guimarães Sousa[1]
[1]Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba, PI, Brasil

Resumo

O presente trabalho tem como objetivo realizar um estudo prospectivo sobre a utilização do licopeno, com atividade antitumoral comprovada em literatura, em adição a outras drogas antitumorais no combate ao câncer. Para tanto, foram realizadas pesquisas nos bancos de dados de patentes como INPI, USPTO, Espacenet e WIPO, bem como em artigos científicos nas bases PubMed, Web of Science™, Scopus e Scielo, com o uso de palavras-chave e de operadores boleanos específicos, utilizados no campo de busca relativo ao título ou ao resumo dos arquivos. Verificou-se um baixo número de documentos referentes à aplicação do licopeno contra o câncer e a inexistência de patentes explorando o potencial sinérgico com outras drogas. Além disso, nas bases de dados de artigos científicos e patentes, foram encontrados poucos arquivos relacionados com a atividade anticâncer do licopeno e seu efeito sinérgico, reforçando o caráter inovador das pesquisas que envolvem o uso desse carotenoide.

Palavras-chave: Licopeno. Agentes Antineoplásicos. Sinergismo de Drogas.

Abstract

The present study aimed to conduct a prospective study on the use of lycopene, with antitumor activity proven in the literature, in addition to other antitumor drugs in the fight against cancer, for this purpose research was carried out in the INPI, USPTO, ESPACENET patent databases and WIPO, as well as scientific articles in the PubMed, Web of ScienceTM, Scopus and Scielo databases, using specific Boolean keywords and operators, used in the search field related to the title or summary of the files. There was a low number of documents regarding the application of lycopene against cancer and the lack of patents exploring the synergistic potential with other drugs. In addition, in the databases of scientific articles and patents, few files were found related to the anti-cancer activity of lycopene and its synergistic effect, reinforcing the innovative character of research involving the use of this carotenoid.

Keywords: Lycopene. Antineoplastic Agents. Drug Synergism.

Área Tecnológica: Prospecção Científica. Prospecção Tecnológica.

Direito autoral e licença de uso: Este artigo está licenciado sob uma Licença Creative Commons. Com essa licença você pode compartilhar, adaptar, para qualquer fim, desde que atribua a autoria da obra, forneça um link para a licença, e indicar se foram feitas alterações.

Recebido: 05/01/2021
Aceito: 19/05/20221

1 Introdução

O câncer é um problema de saúde pública em todo o mundo (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2019), sendo uma das principais causas de mortes em vários países, abrangendo todas as categorias econômicas (TORRE *et al*., 2015). O número de casos de pacientes com câncer está aumentando, impulsionado principalmente por evolução na exposição de fatores de risco e pelas mudanças demográficas (WILD *et al*., 2019). Dos medicamentos utilizados para o tratamento de câncer disponíveis no mercado atualmente, mais de 33% são derivados de produtos naturais (NEWMAN; CRAGG, 2019).

Estudos epidemiológicos de câncer prostático sugeriram benefícios do caratenoide licopeno em reduzir o risco do aparecimento da doença (GIOVANNUCCI, 2002). O licopeno é um carotenoide alifático de hidrocarboneto extraído de origem vegetal, como tomate, melancia, mamão e damasco (GAJOWIK; DOBRYNSKA, 2014; BACANLI; BAŞARAN; BAŞARAN, 2017; CHEN; HUANG; CHEN, 2019), que possui propriedades antioxidante duas vezes superior ao β-caroteno e dez vezes mais eficiente que o α-tocoferol. Apresenta ação direta contra o câncer, atuando em vias de sinalização de fatores de crescimento (reduzindo os níveis do fator de crescimento familiar IGF-1, essencial para o crescimento e sobrevivência), progressão do ciclo celular (atuando nos *chekpoints* do ciclo celular, induzindo a regulação negativa da ciclina D1 e/ou regulação positiva de p27 em células do câncer de mama humano, próstata e hormônio-dependentes) (JÚNIOR; BRUNELLI; LEMOS, 2011).

Quimicamente, o licopeno caracteriza-se por estrutura simétrica e acíclica, constituído por átomos de carbono e hidrogênio, com 11 ligações duplas conjugadas e duas ligações não conjugadas (WALISZEWSKI; BLASCO, 2010), de fórmula molecular C40H56 (HOLZAPFEL *et al*., 2013). Sendo ainda um pigmento sem atividade provitamina A, apesar do seu efeito protetor contra a ação de radicais livres (WALISZEWSKI; BLASCO, 2010).

O licopeno ingerido na dieta possui absorção na faixa de 10 a 30% em humanos (STAHL; SIES, 1992). Após a ingestão desse carotenoide, a absorção é feita por micelas lipídicas que são incorporadas na mucosa do intestino delgado. Essas micelas são transportadas pelos quilomícrons para o fígado por meio do sistema linfático, a partir daí, o licopeno é carregado pelas lipoproteínas para o plasma que são distribuídas para os órgãos-alvo (BARBER; BARBER, 2002; HOLZAPFEL *et al*., 2013). Estudos mostram que concentrações mais altas de licopeno na dieta e na circulação estão associadas a risco diminuído de câncer (ROWLES *et al*., 2017).

A sobrevivência celular por meio da modulação de vias de sinalização intracelular foi relatada no endométrio, pulmão, cólon, próstata e células de câncer de mama. Além disso, o licopeno também exibe propriedades antiangiogênicas, anti-invasivas e antimetastáticas em vários tipos de cânceres (JÚNIOR; BRUNELLI; LEMOS, 2011). A ingestão de alimentos contendo licopeno demonstrou ter associação na diminuição do risco de doenças crônicas como câncer. Em concentrações fisiológicas, o licopeno pode inibir o crescimento de células cancerígenas (HEBER; LU, 2002).

No âmbito da prospecção tecnológica, trabalhos que mostrem o conhecimento já descrito em determinada área, por exemplo, as tecnologias de exploração do efeito antitumoral do licopeno em associação a outras drogas disponíveis no mercado, representam ferramenta muito útil, já que artigos científicos e patentes constituem-se como meios sistemáticos de disponibilização de informações. Assim, ao serem realizadas buscas sobre temas específicos em bases de dados de artigos científicos e patentes, pode-se mapear de modo confiável diversas vertentes do desenvolvimento científico e tecnológico na respectiva área de interesse na forma de estudos de prospecção tecnológica, fonte de informação amplamente consultada por diversos setores relacionados à inovação. Isso porque, os estudos de prospecção tecnológica constituem-se em informação de base para a orientação no que se refere aos processos de desenvolvimento de novas tecnologias (MACHADO *et al*., 2014).

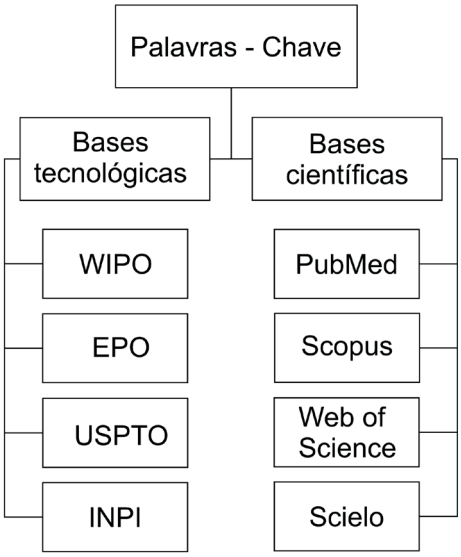
Nesse contexto, diante da capacidade do licopeno de inibir o crescimento de células cancerosas e do fato de que a associação de drogas pode aumentar a eficiência terapêutica e diminuir os efeitos colaterais, o objetivo desta pesquisa é realizar um estudo de prospecção tecnológica e científica sobre a aplicação do licopeno como droga antitumoral em conjunto com outras drogas no combate ao câncer, por meio de uma busca nas bases de pedidos de patentes e de artigos científicos nacionais e internacionais que tratem sobre o tema.

2 Metodologia

Esta pesquisa foi realiza tendo por base um levantamento de pedidos de patentes depositados nos principais bancos de dados: United States Patent and Trademark Office (USPTO), European Patent Office (EPO – ESPACENET), World Intellectual Property Organization (WIPO) e no Banco de dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) do Brasil. Além disso, foram selecionados artigos científicos publicados na Nacional Center for Biotechnology Information (PubMed), Thomson Reuters (Web of Science™), Scientíf Eletronic Library Online (Scielo) e no grupo Elsevier (Scopus), como ilustrado na Figura 1. O levantamento foi realizado em maio de 2022, sendo investigados todos os documentos de patentes e os artigos científicos disponíveis para consulta até a data de realização da referida pesquisa.

As pesquisas foram realizadas utilizando como palavras-chave os termos "licopeno e anticâncer" combinados ou não com o termo "sinergismo", juntamente com o operador boleano "*and*" em todas as bases, eventualmente associando-se os termos com o uso de aspas (" "). Tendo em vista a necessidade de realização de uma busca mais ampla, tais palavras-chave e o operador boleano foram sempre utilizados no campo de busca relativo ao título ou resumo. Para as buscas em bases de dados internacionais, foram utilizadas as palavra-chave em inglês (Lycopene; Lycopene AND Anticancer; Lycopene AND Anticancer AND Synergism).

Figura 1 – Organograma das bases de dados utilizadas na pesquisa



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2022)

3 Resultados e Discussão

Os resultados obtidos na presente prospecção tecnológicos após os procedimentos metodológicos adotados referem-se a todos os depósitos de patentes efetuados nos bancos de dados EPO, USPTO, WIPO e INPI. Na consulta à base de dados de patentes da WIPO, EPO, USPTO e INPI, foram encontrados ao todo 3.228, 2.488, 54 e 22, respectivamente, quando utilizado apenas o descritor "Licopeno" citado no título ou resumo.

Para os descritores "Licopeno e Anticâncer", verifica-se que a EPO apresenta o maior número de patentes, totalizando 20 registros, seguida pela base de dados brasileira INPI com um registro, essa baixa quantidade de pesquisas pode estar relacionada com a escassez de estudos com essa temática no país, podendo ser reflexo de falta de incentivos à pesquisa e do baixo investimento tanto na esfera pública como na privada. Foi observada também a inexistência de patentes sobre a temática nas bases tecnológicas da USPTO e WIPO.

Quando utilizados os descritores "Licopeno e Anticâncer e Sinergismo", observa-se a inexistência de resultados nas referidas bases tecnológicas pesquisadas (Tabela 1). Esse resultado reflete a necessidade de estudos tecnológicos enfatizando a utilização sinérgica desse composto com outras drogas anticancerígenas.

Tabela 1 – Número de patentes registradas por base nas palavras-chave em inglês

Palavra-chave	EPO	USPTO	WIPO	INPI
Licopeno	2.488	54	3.228	23
Licopeno AND Anticâncer	20	0	0	1
Licopeno AND Anticâncer AND Sinergismo	0	0	0	0

Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2022)

Na literatura tecnológica, é documentado um número variável de estudos utilizando o licopeno para diversas outras patentes, sendo as mais documentadas a área alimentícia e também as áreas da biotecnologica, genética, química, com produtos para diversas finalidades, como terapêutica para distúrbios metabólicos, aumento da imundade, produção de bebida alcólica, incorporação de licopeno a outros alimentos e outras aplicações, destacando, assim, a sua grande variabilidade de emprego para diversas finalidades.

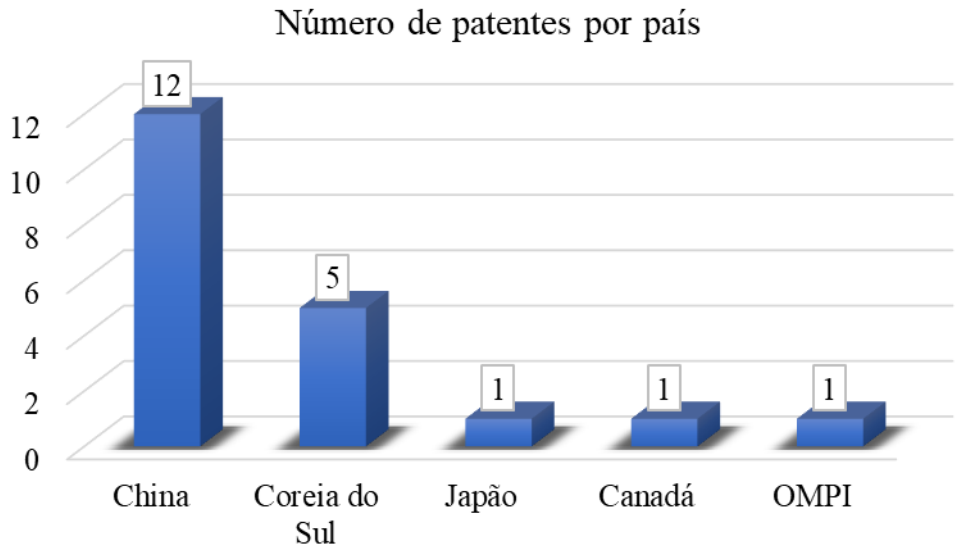
Porém, estudos contemplando o seu desenvolvimento frente à atividade anticancerigena possuem um número muito baixo de depósitos nas bases de dados estudadas, além de não possuir depósitos destacando a sua sinergia com drogas e/ou outros tratamentos com finalidade anticancerígena.

Na busca por pedidos de depósito de patentes por país, foi possível observar que a China totaliza mais da metade dos pedidos de depósitos realizados, com 60% (12 patentes registradas), seguida pela Coreia do Sul, com 25% (5 patentes), Japão 5% (1 patente), Canadá 5% (1 patente) e a Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI) 5% (1 patente) (Figura 2).

A China e a Coreia do Sul destacam-se como os países detentores de pedidos de patentes registradas envolvendo o desenvolvimento de tecnologias com a temática, que abrange formulação de alimentos que não produzem radicais livre, alimentos e agentes antitumorais, bebidas fermentadas anticâncer, produção de licopeno por meio de microrganismos recombinantes, mostrando o efeito antioxidante e anticâncer, sendo esses temas bastante pautados nas patentes depositadas por esses países.

Pesquisas com tratamento à base de produtos naturais e derivados de plantas medicinais provaram a eficácia e a capacidade de causar menos ou nenhum efeito colateral para a saúde. Além disso, estudos comprovaram os efeitos de plantas na prevenção de tumores (RAHMANI *et al.*, 2014; RAHMANI; ALY, 2015). Quando analisadas as patentes com uso desse caratenoide no combate ao cancer, é perceptivel que há várias evidências da sua interação com a atividade antitumoral, já que, das patentes existentes, muitas relatam o uso desse composto durante a formulação de compostos para o uso alimentício e medicinal.

Figura 2 – Resultados obtidos para a busca pelo termo "Licopeno e Anticâncer" na base de patentes EPO quanto aos países de depósito dos pedidos de patente



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2022)

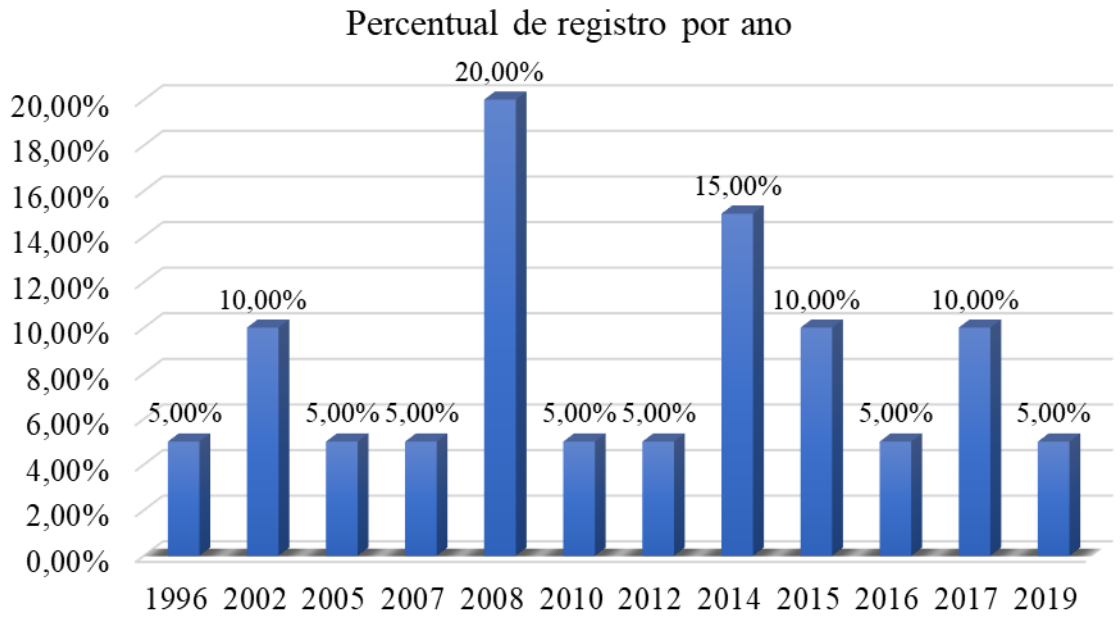
O uso de agentes naturais, sintéticos ou biológicos com finalidade para prevenir, suprimir ou reverter a fase inicial da carcinogênese ou para prevenir o potencial de invasão de células pré-malignas aumentou amplamente com a compreensão biológica do câncer (RANJAN *et al*., 2019). O licopeno é um composto biológico encontrado preferencialmente em tomates, esse composto tem recebido grande atenção como candidato potencial para a terapia do câncer (YE *et al*., 2016). O licopeno é um dos 600 pigmentos carotenoides encontrados na natureza e um dos 25 encontrados no plasma e nos tecidos humanos. Entre os carotenoides, o licopeno é um dos mais abundantes no corpo humano (MORITZ; TRAMONTE, 2006).

Vários estudos demonstraram que a ingestão dietética de tomate e de produtos à base de tomate contendo licopeno está associada à diminuição do risco de câncer (HEBER; LU, 2002). Os carotenoides e seus metabólitos se fazem presentes no soro ou são acumulados em tecidos (KHACHIK *et al*., 2002) e são associados a risco diminuído de câncer como o de próstata (ROWLES *et al*. 2017). Foi relatado que esse carotenoide tende a se acumular preferencialmente no tecido da próstata em comparação com outros tecidos, esse fato pode ser responsável por sua bem explorada atividade anticâncer prostático (CHEN *et al*., 2014). Os níveis de licopeno no soro e nos tecidos também foram relacionados ao risco diminuído de câncer de pulmão (HEBER; LU, 2002).

Nos resultados pesquisados nas bases tecnológicas sobre licopeno, nota-se que a maioria das patentes encontradas são referentes à composição do licopeno, métodos de preparação, extração, purificação, isomerização e incorporação de licopeno a alimentos. Quando as pesquisas são restritas a licopeno e anticâncer, as patentes encontradas são referentes ao uso de licopeno em cápsulas, preparação farmacêutica, óleo comestível, bebidas e comidas com aplicação anticancerígena.

Em relação à distribuição anual dos pedidos de depósito de patente para os termos associados "Licopeno e Anticâncer" na base EPO (Figura 3), pode-se observar que o primeiro pedido de patente foi realizado em 1996 e há uma descontinuidade até 2002, quando surgiram dois pedidos de patente. Ademais, é notório que em 2008 houve a maior concentração dos pedidos de depósitos na EPO, correspondente a 20% do total de pedidos realizados, seguido do ano de 2014 (15%), 2002, 2015 e 2017 (com 10% cada) e com 5% de depósitos nos anos de 1996, 2005, 2007, 2010, 2012, 2016 e 2019. Esses dados representam uma evolução e cada vez mais uma frequência de tecnologias em relação às registradas envolvendo a utilização do licopeno com propriedade anticâncer.

Figura 3 – Resultados obtidos para a busca pelo termo "Licopeno e Anticâncer" na base de patentes EPO quanto aos períodos ou aos anos de ocorrência dos depósitos dos pedidos de patente



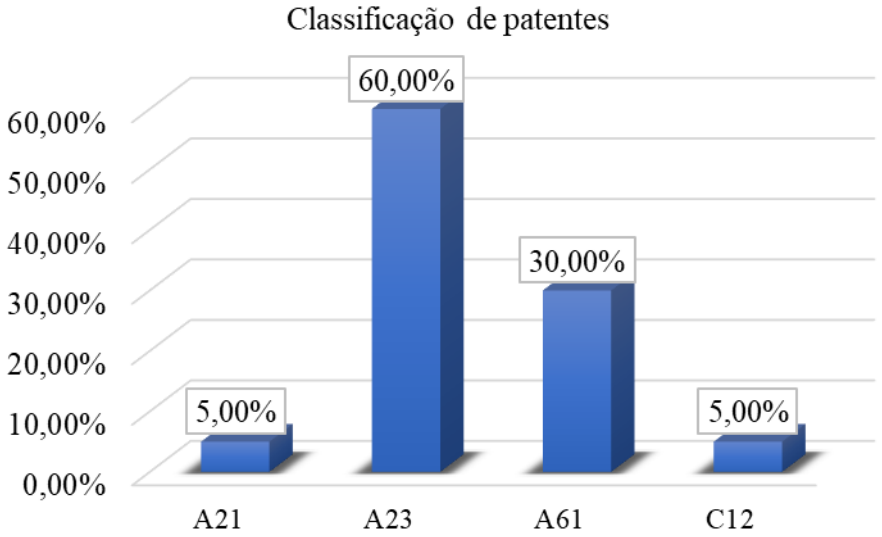
Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2022)

As buscas por novas drogas anticâncer são concentradas mais em compostos naturais adquiridos na dieta humana, pois esses compostos raramente exibem efeitos colaterais graves e atuam de forma eficiente em uma ampla gama de alvos moleculares envolvidos na carcinogênese (KELKEL *et al.*, 2011). Nessa perspectiva, o licopeno vem sendo estudado desde a década de 1990 e até os dias de hoje.

O licopeno tem sido estudado e sugerido para prevenir a carcinogênese e a aterogênese devido ao seu potencial protetor de biomoléculas críticas, como lipídios, lipoproteínas, proteínas e DNA (AGARWAL; RAO, 2000). Patentes com licopeno são datadas bem anteriormente ao ano de 1996, porém, somente a partir desse ano, ocorreram registros do uso desse caratenoide para o uso anticâncer e são intensificados a partir de 2002, passando a ser mais abordados em menor espaço de tempo de um registro para o outro.

A Classificação Internacional de Patentes (CIP) é uma ferramenta que classifica categorias de patentes tecnológicas. Essa classificação serve de auxílio na investigação e na análise de desenvolvimento tecnológico pela identificação de categorias. Ao analisar os dados conforme a CIP (Figura 4), constatou-se que grande parte dos documentos foi classificada nas categorias A23 (60%) relativa aos alimentos ou gêneros alimentícios e seus tratamentos, seguido em menor proporção das categorias: A61 (30%) relativa à ciência médica e veterinária, ou higiene, A21 (5%) relativa ao Cozedura ao forno; massas comestíveis e C12 (5% relativa a compostos orgânicos e sua preparação química.

Figura 4 – Resultados obtidos para a busca pelo termo "Licopeno e Anticâncer" na base de patentes EPO quanto à CIP



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2022)

No entanto, nenhum resultado foi retornado por essa base de dados após a busca pela associação dos termos "licopeno e anticâncer e sinergismo". Dessa forma, percebe-se que ainda não foi explorada a utilização antitumoral do licopeno em conjunto com medicamentos comercializados para aumentar sua eficácia terapêutica e/ou reduzir os efeitos colaterais de tratamentos convencionais para o câncer.

As patentes analisadas referem-se a formulações de medicamentos, alimentos e bebidas contendo o licopeno por meio de diferentes processos de produção, sendo utilizado principalmente para terapia anticancerosa. Isso devido ao fato de o licopeno apresentar atividade antioxidante, atividade anticancerosa, propriedade anti-inflamatória, entre outras atividades biológicas benéficas. Tais formulações e alimentos podem ser usados como terapia adjuvante no tratamento de tumores malignos por não ter efeitos colaterais e tóxicos. Esses alimentos podem ser feitos em cápsulas moles, que são transportadas, armazenadas e facilmente engolidas pelos consumidores, especialmente pacientes com câncer.

Na busca nas bases de dados da USPTO e WIPO, não foi encontrado nenhum depósito de patentes abrangendo os termos associados "licopeno e anticâncer", "licopeno e anticâncer e sinergismo". Na base de dados do INPI (Brasil), foi encontrado apenas um registro de patentes com os termos associados "licopeno e anticâncer", sendo este de 2006 da categoria CIP A61. No entanto, não foi encontrado nada relacionado a "licopeno e anticâncer e sinergismo".

Dessa forma, observa-se que existem poucas patentes envolvendo licopeno para o uso antitumoral e nenhuma envolvendo o uso de licopeno com ação sinérgica para o tratamento antitumoral, portanto, nota-se que representa uma área promissora para futuras obtenções de patentes inovadoras no âmbito nacional e internacional a respeito do tema em questão.

Para abranger um maior conteúdo a respeito da temática, foram realizadas pesquisas em bases de dados científicas. Na consulta à base de dados da PubMed, Web of Science™, Scopus e Scielo dos artigos científicos publicados com o uso dos descritores "licopeno e anticâncer", pelos resultados obtidos, observa-se que a PubMed (135 artigos) apresenta o maior número de artigos publicados sobre a temática, seguida da Scopus (134 artigos) e da Web of Science™ (93

artigos). Quando utilizados os termos "licopeno e anticâncer e sinergismo", foram obtidos na PubMed oito artigos indexados, nas bases Scopus e Scielo foi encontrado apenas um artigo em cada base, enquanto na Scielo não foi encontrado nenhum artigo indexado sobre a temática.

Tabela 2 – Número de artigos científicos por base nas palavras-chave em inglês

Palavra-chave	PubMed	Web of Science™	Scopus	Scielo
Licopeno	5.939	7.864	9.675	172
Licopeno AND Anticâncer	135	93	134	0
Licopeno AND Anticâncer AND Sinergismo	8	1	1	0

Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2022)

A suplementação da dieta de licopeno pode possuir um efeito sinérgico com fármacos como o tocoferol e proporciona defesa antioxidante, com forte atividade quimiopreventiva contra tumores mamários (AL-MALKI; MOSELHY; REFAI, 2012). Estudos celulares e moleculares mostram que o licopeno é um potente antioxidante sugerido para a prevenção de carcinogênese e aterogênese, que protege biomoléculas, proteínas, lipídios e lipoproteínas (BUSU; IMRHAN, 2007).

O licopeno possui propriedade antioxidante contribuindo para o efeito anticâncer (VELMURUGAN *et al.*, 2002; HAN; LIN; KIM, 2019) prevenindo dano oxidativo no DNA (MATOS; MASCIO; MEDEIROS, 2000; PALOZZA *et al.*, 2010). Além de diminuir a proteína associada à apoptose Bcl-2 que regula a morte celular, aumenta os níveis de proteína X associado a bcl-2 que induz a liberação de citocromo C da mitocôndria (VELMURUGAN; MANI; NAGINI, 2005). Há relatos científicos também do licopeno na prevenção do câncer gástrico, evitando a fosforilação de proteína p53, proliferação celular e apoptose (LIU; RUSSELL; WANG, 2006), inibição de proliferação celular de células cancerosas de carcinoma de cabeça e pescoço (YE *et al.*, 2016).

Mossine, Chopra e Mawhinney (2008) investigaram o poder de sinergismo do licopeno com ketosamines, um grupo de derivados de carboidratos presentes em produtos de tomate desidratados, contra a tumorigênese da próstata. Segundo os autores, uma ketosamina, FruHis, interagiu fortemente com o licopeno contra proliferação *in vitro* da linha de células MAT-LyLu de adenocarcinoma de próstata de ratos altamente metastáticos. O tratamento com FruHis/licopeno também revelou inibição significativa da formação de tumor *in vivo* por células MAT-LyLu em murinos.

No que se refere à busca pelos termos "licopeno e anticâncer e sinergismo", tais artigos mostram a eficácia de medicamentos, como o metotrexato utilizados como agente quimioterapêutico, combinados com nanoestruturas carregadas com licopeno. Tal abordagem mostrou-se promissora para melhorar os benefícios terapêuticos dos agentes anticancerígenos por aumentar a citotoxicidade em células cancerosas (JAIN *et al.*, 2017). Outro estudo demonstrou que a combinação de licopeno com 1, A 25-dihidroxivitamina D3, exibe um efeito sinérgico na inibição de proliferação e de diferenciação celular e na indução da diferenciação de células leucêmicas (AMIR *et al.*, 1999).

Um *mix* de fitoquímicos da dieta contendo licopeno mostrou aumento do efeito antiproliferativo do câncer de cólon *in vitro* quando aplicado juntamente com a terapia de 5-fluorouracil e cisplatina (LANGNER; LEMIESZEK; RZESLI, 2019). Combinações de vários carotenoides (contendo licopeno) fitonutrientes como polifenóis e/ou outros compostos (por exemplo, vitamina E) sinergicamente possuem efeito anticâncer por diminuir a proliferação celular (LINNEWIEL-HERMONI *et al.*, 2015). Além disso, a utilização da quinacrina, um medicamento que possui atividade anticancerosa contra células de câncer de mama, quando combinada ao licopeno, proporciona um acréscimo da atividade anticancerígena da quinacrina, aumentando a morte de células cancerosas da mama sem afetar as células normais (PREET *et al.*, 2013).

A combinação de licopeno com drogas anticancerígenas pode possuir sinergismo contra cânceres, resultando na redução da dosagem da droga e na consequente minimização de efeitos adversos, além de reduzir custos de tratamento (SONG *et al.*, 2021). Como demonstrado no estudo de Aktepe *et al.* (2021), o licopeno atua como agente sinérgico com a droga anticâncer cisplatina na prevenção do crescimento de células HeLa, o efeito inibitório de cisplatina foi aumentado quando adicionado o licopeno, que aumentou significativamente a expressão da molécula pró-apoptótica Bax e diminui a expressão de Bcl-2. Além disso, houve a expressão de Nrf2 que é responsável pela expressão de vários antioxidantes e suprimiu a via de sinalização de NF-kB que está relacionada com o aumento de proliferação celular.

Na consulta nos bancos de dados dos artigos científicos, pôde-se observar uma limitada quantidade de estudos que façam correlação entre licopeno, anticâncer e sinergismos e a inexistência de patentes nas bases tecnológicas pesquisadas utilizando essa correlação. A partir desses dados, percebe-se a importância científica do desenvolvimento de mais pesquisas envolvendo a adição do licopeno a fármacos utilizados na terapia anticâncer para melhorar os benefícios terapêuticos dos agentes anticancerosos e reduzir os efeitos colaterais. Além disso, o número de patentes geradas usando licopeno com intuito de combate ao câncer ainda é baixo. As instituições científicas e tecnológicas precisam atentar para os produtos de origem natural que possuem finalidades terapêuticas, assim suas pesquisas e tecnologias aplicáveis voltam para a sociedade.

4 Considerações Finais

A prospecção realizada propiciou um estudo sobre a utilização do carotenoide licopeno, com ênfase na sua atividade anticâncer e no uso conjunto desse pigmento com outras drogas antitumorais. A base de dados EPO se destacou entre as bases tecnológicas analisadas, pois possui um maior número de patentes sobre o tema de interesse estudado com resultados de patentes sobre licopeno e sua atividade anticâncer. Os resultados obtidos são relevantes, no entanto, observa-se a pequena quantidade de patentes tratando do uso do licopeno no combate ao câncer e a inexistência de patentes relacionando o seu uso terapêutico em associação com outras drogas. Tal fato não corroborou com os resultados obtidos nas bases científicas pesquisadas, uma vez que a literatura já mostra um número, mesmo que modesto, de trabalhos em que o licopeno é associado a outras drogas com atividade anticâncer. O sinergismo do licopeno com drogas contra o câncer representa uma terapia promissora como agente antitumoral, e de fato, constata-se que os resultados apontam para o potencial inovador da tecnologia investigada, uma vez que a combinação de outras drogas ao licopeno é positiva, apresentando, por exemplo, a possibilidade de diminuição de efeitos adversos e maior citotoxicidade sobre as células cancerosas.

5 Perspectivas Futuras

Com esta pesquisa, notou-se a necessidade de que sejam realizados mais estudos sobre o uso do licopeno contra o câncer para, assim, compreender melhor e desenvolver tecnologias para um melhor tratamento antitumoral. A literatura científica mostra que o licopeno tem efetividade no seu uso terapêutico isolado e associado com outras drogas para uma eficácia anticancerosa satisfatória, e, de maneira geral, a aplicação do carotenoide para esse fim é bastante escassa nos principais bancos de dados tecnológicos. O fato de o número de artigos publicados sobre o tema pesquisado ser superior ao número de patentes depositadas mostra que há muitas pesquisas em andamento sobre o tema, mas que, no entanto, não se materializam necessariamente em produtos patenteados. Isso sugere perspectivas presentes e futuras de desenvolvimento de produtos patenteáveis com associação de licopeno a outras drogas anticancerosas de modo animador. Antecipando-se a futuras linhas de trabalho, espera-se que a aplicação do licopeno associado a outras drogas no tratamento antitumoral permita, em especial, a diminuição dos efeitos terapêuticos da terapia medicamentosa do câncer, fator limitante para a qualidade de vida e de bem-estar dos pacientes que batalham contra a doença.

Referências

AGARWAL, S.; RAO, A.V. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. **CMAJ**, [*s.l.*], v. 163, n. 6, p. 739-744, 2000.

AKTEPE, O. H. *et al*. Lycopene sensitizes the cervical cancer cells to cisplatin via targeting nuclear factor- kappa B (NF-κB) pathway. **Turk J Med Sci**, [*s.l.*], v. 51, n. 1, p. 368-374, 2021.

AL-MALKI, A. L.; MOSELHY, S. S.; REFAI, M. Y. Synergistic effect of lycopene and tocopherol against oxidative stress and mammary tumorigenesis induced by 7,12-dimethyl[a]benzanthracene in female rats. **Toxicol Ind Health**, [*s.l.*], v. 28, n. 6, p. 542-548, 2012.

AMIR, H. *et al*. Lycopene and 1,25-dihydroxyvitamin D3 cooperate in the inhibition of cell cycle progression and induction of differentiation in HL-60 leukemic cells. **Nutr Cancer**, [*s.l.*], v. 33, n. 1, p. 105-112, 1999.

BACANLI, M.; BAŞARAN, N.; BAŞARAN A. A. Lycopene: Is it Beneficial to Human Health as an Antioxidant? **Turk J Pharm Sci**, [*s.l.*], v. 14, n. 3, p. 311-318, 2017.

BARBER, N. J.; BARBER, J. Lycopene and prostate cancer. **Prostate Cancer Prostatic Dis**, [*s.l.*], v. 5, n. 1, p. 6-12, 2002.

BASU, A.; IMRHAN, V. Tomatoes versus lycopene in oxidative stress and carcinogenesis: conclusions from clinical trials. **Eur. J. Clin. Nutr.**, [*s.l.*], v. 61, p. 295-303, 2007.

CHEN, D.; HUANG, C.; CHEN, Z. A review for the pharmacological effect of lycopene in central nervous system disorders. **Biomed Pharmacothe**, [*s.l.*], v. 111, p. 791-801, 2019.

CHEN, J. *et al*. The effect of lycopene on the PI3K/Akt signalling pathway in prostate cancer. **Anticancer Agents Med Chem**, [*s.l.*], v. 14, n. 6, p. 800-805, 2014.

GAJOWIK, A.; DOBRZYŃSKA, M. M. Lycopene – antioxidant with radioprotective and anticancer properties. A review. **Rocz Panstw Zakl Hig**, [*s.l.*], v. 65, n. 4, p. 263-271, 2014.

GIOVANNUCCI, E. A review of epidemiologic studies of tomatoes, lycopene, and prostate cancer. **Exp Biol Med**, [*s.l.*], v. 227, n. 10, p. 852-859, 2002.

HAN, H.; LIM, J.W.; KIM, H. Lycopene Inhibits Activation of Epidermal Growth Factor Receptor and Expression of Cyclooxygenase-2 in Gastric Cancer Cells. **Nutrients**, [*s.l.*], v. 11, n. 9, p. 2.113, 2019.

HEBER, D.; LU, Q.-Y. Overview of Mechanisms of Action of Lycopene. **Experimental Biology and Medicine**, [*s.l.*], v. 227, n. 10, p. 920-923, 2002.

HOLZAPFEL, N. P. *et al*. The potential role of lycopene for the prevention and therapy of prostate cancer: from molecular mechanisms to clinical evidence. **Int J Mol Sci**, [*s.l.*], v. 14, n. 7, p. 14.620-14.646, 2013.

JAIN, A. *et al*. Fabrication and functional attributes of lipidic nanoconstructs of lycopene: An innovative endeavour for enhanced cytotoxicity in MCF-7 breast cancer cells. **Colloid surface B.**, [*s.l.*], v. 152, p. 482-491, 2017.

JÚNIOR, H. P. L.; BRUNELLI, M. J.; LEMOS, A. L. A. **Licopeno: Diagn Tratamento**, São Paulo, v. 16, n. 2, p. 71-74, 2011.

KELKEL, M. *et al*. Antioxidant and anti-proliferative properties of lycopene. **Free Radic Res**, [*s.l.*], v. 45,, n. 8, p. 925-940, 2011.

KHACHIK, F. *et al*. Chemistry, distribution, and metabolism of tomato carotenoids and their impact on human health. **Exp Biol Med**, [*s.l.*], v. 227, n. 10, p.845-851, 2002.

LANGNER, E.; LEMIESZEK, M. K.; RZESKI, W. Lycopene, sulforaphane, quercetin, and curcumin applied together show improved antiproliferative potential in colon cancer cells in vitro. **J Food Biochem**, [*s.l.*], v. 43, n. 4, p.e12802, 2019.

LINNEWIEL-HERMONI, K. *et al*. The anti-cancer effects of carotenoids and other phytonutrients resides in their combined activity. **Arch Biochem Biophys**, [*s.l.*], v. 572, p. 28-35, 2015.

LIU, C.; RUSSELL, R. M.; WANG, X. D. Lycopene supplementation prevents smoke-induced changes in p53, p53 phosphorylation, cell proliferation, and apoptosis in the gastric mucosa of ferrets. **J. Nutr.**, [*s.l.*], v. 136, n. 1, p. 106-111, 2006.

MACHADO, K. C. *et al*. Uso de marcadores moleculares na depressão: prospecção tecnológica. **Revista GEINTEC**, [*s.l.*], v. 4, n. 3, p. 1.008-1.016, 2014.

MATOS, H. R.; MASCIO, P. D.; MEDEIROS, M. H. Protective effect of lycopene on lipid peroxidation and oxidative DNA damage in cell culture. **Arch Biochem Biophys**, [*s.l.*], v. 383, n. 1, p. 56-59, 2000.

MORITZ, B.; TRAMONTE, V. L. C. Biodisponibilidade do licopeno. **Rev. Nutr.**, [*s.l.*], v. 19, n. 2, p. 265-273, 2006.

MOSSINE, V. V.; CHOPRA, P.; MAWHINNEY, T. P. Interaction of Tomato Lycopene and Ketosamine against Rat Prostate Tumorigenesis. **Cancer Research**, [*s.l.*], v. 68, n. 11, p. 4.384-4.391, 2008.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. **J Nat Prod**, [*s.l.*], v. 83, n. 3, p. 770-803, 2020.

PALOZZA, P. *et al*. Lycopene prevents 7-ketocholesterol-induced oxidative stress, cell cycle arrest and apoptosis in human macrophages. **J. Nutr. Biochem.**, [*s.l.*], v. 21, n. 1, p. 34-36, 2010.

PREET, R. *et al*. Lycopene synergistically enhances quinacrine action to inhibit Wnt-TCF signaling in breast cancer cells through APC. **Carcinogenesis**, [*s.l.*], v. 34, n. 2, p. 277-86, 2013.

RAHMANI, A. H. *et al*. Therapeutic implications of black seed and its constituent thymoquinone in the prevention of cancer through inactivation and activation of molecular pathways. **Evid Based Complement Alternat Med**, [*s.l.*], v. 2.014, p.724658, 2014.

RAHMANI, A. H.; ALY, S. M. *Nigella sativa* and its active constituents thymoquinone shows pivotal role in the diseases prevention and treatment. **Asian J. Pharm. Clin. Res.**, [*s.l.*], v. 8, p. 48-53, 2015.

RANJAN, A. *et al*. Role of Phytochemicals in Cancer Prevention. **Int. J. Mol. Sci.**, [*s.l.*], v. 20, n. 20, p. 4.981, 2019.

ROWLES, J. L. *et al.* Increased dietary and circulating lycopene are associated with reduced prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. **Prostate Cancer Prostatic Dis**, [*s.l.*], v. 20, n. 4, p. 361-377, 2017.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics 2019. **CA Cancer J Clin**, [*s.l.*], v. 69, n. 1, p. 7-34, 2019.

SONG, X. *et al*. Recent trends and advances in the epidemiology, synergism, and delivery system of lycopene as an anti-cancer agent. **Semin Cancer Biol.**, [*s.l.*], v. 73, p. 331-346, 2021.

STAHL, W.; SIES, H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. **J. Nutr.**, [*s.l.*], v. 122, n. 11, p. 2161-2166, 1992.

TORRE, L. A. *et al*. Global cancer statistics, 2012. **CA Cancer J. Clin.**, [*s.l.*], v. 65, n. 2, p. 87-108, 2015.

VELMURUGAN, B. *et al*. Prevention of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and saturated sodium chloride-induced gastric carcinogenesis in Wistar rats by lycopene. **Eur J Cancer Prev.,** [*s.l.*], v. 11, n. 1, p. 19-26, 2002.

VELMURUGAN, B.; MANI, A.; NAGINI, S. Combination of S-allylcysteine and lycopene induces apoptosis by modulating Bcl-2, Bax, Bim and caspases during experimental gastric carcinogenesis. **Eur J Cancer Prev**, [*s.l.*], v. 14, n. 4, p. 387-393, 2005.

WALISZEWSKI, K. N.; BLASCO, G. Propiedades nutraceúticas del licopeno. **Salud Pública Méx**, [*s.l.*], v. 52, n. 3, p. 254-265, 2010.

WILD, C. P. *et al*. Cancer Prevention Europe. **Mol Oncol.**, [*s.l.*], v. 13, n. 3, p. 528-534, 2019.

YE, M. *et al*. Lycopene inhibits the cell proliferation and invasion of human head and neck squamous cell carcinoma. **Mol Med Rep**, [*s.l.*], v. 14, n. 4, p. 2.953-2.958, 2016.

Sobre os Autores

Antônio Kleiton de Sousa

E-mail: kleitonsousa221b@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6292-2674
Graduando em Biomedicina pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba.
Endereço profissional: Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Avenida São Sebastião, n. 2.819, Nossa Senhora de Fátima, Parnaíba, PI. CEP: 64202-020.

Diva de Aguiar Magalhães

E-mail: divamagalhaes1@hotmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4888-8737
Doutora em Biotecnologia pela Universidade Federal do Piauí em 2021.
Endereço profissional: Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Avenida São Sebastião, n. 2.819, Nossa Senhora de Fátima, Parnaíba, PI. CEP: 64202-020.

Marcia Luana Gomes Perfeito

E-mail: marciaperfeito26@gmail.com
ORCID: http://lattes.cnpq.br/7778517448397928
Doutora em Biotecnologia pela Universidade Federal do Piauí em 2022.
Endereço profissional: Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Avenida São Sebastião, n. 2.819, Nossa Senhora de Fátima, Parnaíba, PI. CEP: 64202-020.

Stefany Guimarães Sousa

E-mail: stefanyguimaraes@hotmail.com
ORCID: http://lattes.cnpq.br/1717359552368152
Mestre em Biotecnologia pela Universidade Federal do Piauí em 2017.
Endereço profissional: Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Avenida São Sebastião, n. 2.819, Nossa Senhora de Fátima, Parnaíba, PI. CEP: 64202-020.