

XANTHOTHUMOL: AGENTE QUIMIOPREVENTIVO EXTRAÍDO DO LÚPULO (*Humulus lupulus* L.)

XANTHOTHUMOL: CHEMOPREVENTIVE AGENT EXTRACTED FROM HOPS (*Humulus lupulus* L.)

¹BARBOSA, S.; ²PEREIRA, A. A.; ³GUARIDO, C. F.

^{1e2}Discente do curso de Farmácia — Centro Universitário das
Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM

³Docente do curso de Farmácia — Centro Universitário das
Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM

RESUMO

O lúpulo (*Humulus lupulus* L.), é a espécie mais difundida e a mais utilizada pelo homem. As propriedades químicas, biológicas e farmacológicas do Lúpulo são estudadas através da extração dos óleos essenciais e suas resinas presentes nos cones da planta feminina. Através da composição química do lúpulo, uma das maneiras de investiga-la é agrupar os metabólitos secundários produzidos pela planta em diferentes frações. O Xanthohumol, um representante dos flavonoides, que é um grande grupo de metabólitos vegetais, elicit a um amplo espectro de atividade anticancerígena e quimiopreventiva. O objetivo foi descrever sobre a espécie vegetal *H. lupulus* L., sua composição química e o mecanismo da atividade anticancerígena do constituinte fitoquímico Xanthohumol. A composição química do lúpulo é complexa e o Xanthohumol possui atividade anticancerígena, tomando em conta as suas múltiplas funções antitumorais e relativamente natureza não tóxica, poderá ser um medicamento muito promissor e potencial aplicação em oncologia.

Palavras chaves: *Humulus lupulus* L., lúpulo, lupulina, óleo essencial de lúpulo, química do lúpulo, compostos secundários do lúpulo, atividade do óleo de lúpulo, caracterização química do lúpulo, xanthohumol, propriedade químicas do xanthohumol.

ABSTRACT

Hops (*Humulus lupulus* L.), is the most widespread species and the most used by man. The chemical, biological and pharmacological properties of Hops are studied through the extraction of essential oils and their resins present in the cones of the female plant. Through the chemical composition of hops, one of the ways to investigate it is to group the secondary metabolites produced by the plant into different fractions. Xanthohumol, a representative of flavonoids, which is a large group of plant metabolites, elicits a broad spectrum of anticancer and chemopreventive activity. The objective was to describe the plant species *H. lupulus* L., its chemical composition and the mechanism of the anticancer activity of the phytochemical constituent Xanthohumol. The chemical composition of hops is complex and Xanthohumol has anticancer activity, taking into account its multiple antitumor functions and relatively non-toxic nature, it could be a very promising drug and potential application in oncology.

Keywords: *Humulus lupulus* L., hops, lupulin, hop essential oil, hop chemistry, hop secondary compounds, hop oil activity, hop chemical characterization, xanthohumol, xanthohumol chemical properties.

INTRODUÇÃO

O lúpulo, *Humulus lupulus* L., é uma planta perene e florida pertencente à família *Cannabaceae*. É a espécie mais difundida e a mais utilizada pelo homem, principalmente em seu emprego na indústria cervejeira, por possuir glândulas secretoras de lupulina (PAVENTI *et al.*, 2020; DURELLO, SILVA, BOGUSZ-JR., 2019).

Além dos constituintes polifenólicos do lúpulo, sua química e outras propriedades biológicas mostra-se interessante incluindo atividades antimicrobianas, antioxidantes, anti-inflamatórias, além disso, um número crescente de cepas patogênicas de bactérias e vírus resistentes a diferentes tipos de antimicrobianos

representa um grande problema médico mundial (SOTTO *et al.*, 2018).

Recentemente, um crescente número de relatórios demonstrou que o Xanthohumol extraído do lúpulo elicitava um amplo espectro de atividade anticancerígena e quimiopreventiva, como inibição da ativação metabólica de pró-carcinogêneos, indução de enzimas cancerígenas desintoxicantes, e inibição do crescimento tumoral *in vitro* (SLANWINSKA *et al.*, 2015).

Sabe-se que o lúpulo contém quantidade considerável de óleos essenciais, no entanto, os metabólitos secundários do lúpulo têm sido descritos como potentes agentes antimicrobianos contra uma ampla gama de micro-organismos (OLSOWSKA *et al.*, 2016; ZANGARO, 2014).

Com base nessas informações, esse trabalho tem como objetivo descrever sobre a espécie vegetal *H. lupulus* L., bem como sua composição química e o mecanismo da atividade farmacológica anticancerígena do constituinte fitoquímico Xanthohumol extraído das resinas do lúpulo.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa descritiva retrospectiva das publicações sobre a espécie vegetal *H. lupulus* compreendidas entre 2001 e 2022 no acervo bibliográfico físico da Unifio e nas bases de dados científicos Pubmed, Scielo, Lilacs, MDPI e Elsevier, além da ferramenta de busca Google Acadêmico.

Os termos de busca a serem utilizados são *Humulus lupulus* L., lúpulo, lupulina, óleo essencial de lúpulo, química do lúpulo, compostos secundários do lúpulo, atividade do óleo de lúpulo, caracterização química do lúpulo, xanthohumol, propriedades químicas do xanthohumol.

Como critérios de inclusão, foram selecionados apenas as publicações sobre a descrição botânica, composição química e atividades farmacológicas do lúpulo, sendo excluídos os demais trabalhos sobre os demais assuntos sobre a planta.

DESENVOLVIMENTO

BOTÂNICA E QUÍMICA DO LÚPULO

Humulus lupulus L. (Figura 1) conhecido popularmente como lúpulo, pertencente à ordem das Rosales e também à família Cannabaceae. Seu gênero constitui em 3 espécies.

H. lupulus, *H. yunnanensis*, *H. japonicus*, em que a primeira foi a mais difundida e amais utilizada pelo homem principalmente em seu emprego na indústria cervejeira por possuir glândulas secretoras de lupulina que são qualidades fitoquímicas que as outras espécies do gênero não possuem (PAVENTI *et al.*, 2020).

O nome *Lupulus* é derivado do latim *lupus*, que significa um lobo subindo em uma ovelha, uma referência ao hábito trepador e volúvel da espécie, que “escala” outras plantas. Já a origem do nome *humulus* ainda é duvidosa, porém é sugerido que tenha origem do nome húmus, uma referência aos solos férteis que a espécie ocorre e é cultivada (SILVA, 2019).

Figura 1 - Planta de Lúpulo. Lupulal



Fonte: Elaborado pelo autor.

O lúpulo tem sua origem no hemisfério norte, continente asiático, é uma planta que possui sexo masculino e feminino (dióica), ambos os sexos produzem suas inflorescências, porém a inflorescência feminina é mais utilizada por conta de sua grande capacidade de secretar lupulina (ALMAGUER *et al.*, 2014).

Sua reprodução pode ser sexuada, por polinização aberta (SANTOS, 2020), ou assexuada, por intermédio dos rizomas, mudas de rizomas, estacas ou micropropagação *in vitro*. A micropropagação pode ser considerada como uma

importante ferramenta, pois possibilita a obtenção de centenas e até milhares de mudas ao longo de um ano, a partir de uma única planta matriz, diferentemente do método de estaquia convencional, que exige um maior intervalo de tempo e produz mudas de baixa qualidade (SOUZA, 2020).

Possui um complexo sistema radicular com bulbos conectados ao rizoma da planta com raízes crescentes horizontais e verticais, ramos jovens, ramos velhos, ramos de ciclos anteriores e ramos novos. Em seu ciclo, prevalece o fotoperiodismo, trata-se de uma planta de dias curtos em que sua fase reprodutiva incide em menores períodos de luz (DODDS, 2017).

Os cones de lúpulo como normalmente são chamados, ou as inflorescências das plantas femininas, que secretam material resinoso (lupulina), através de suas glândulas lupulínicas, formadas no interior do cone entre um eixo central (talo ou strig) e suas pétalas chamadas de “brácteas” ou “bractéolas”. Os compostos mais importantes da lupulina são os alfa e beta ácidos que conferem sabor e aroma a cerveja, além disso, apresenta substâncias químicas utilizadas na indústria farmacêutica e de cosmético (SANTOS, 2020).

A composição química do óleo essencial de *H. lupulus* é complexa sendo descrito na literatura 485 compostos identificados, pertencentes as classes dos monoterpenos, sesquiterpenos, cetonas, ésteres e aldeídos (ALMEIDA, 2020), além disso, apresenta substâncias químicas utilizadas na indústria farmacêutica e de cosmético (SANTOS, 2020).

É importante destacar que a composição química do lúpulo é complexa e envolve alguns fatores imprescindíveis encontrados em suas inflorescências secas antes das análises de quantificações químicas como é o caso dos diferentes tipos de variedade do lúpulo, o local e as técnicas de cultivo, o grau de maturação no momento da colheita, além de fatores pós-colheita como secagem, peletização e armazenamento (DURELLO; SILVA; BOGUSZ- JUNIOR., 2019).

Figura 2 - Flor De Lúpulo Seccionado com Destaque Para a Lupulina



Fonte: Elaborado pelo autor.

No interior dos estrobilos das flores de lúpulo (Figura 2), é encontrado glândulas secretoras de lupulina, um tipo de pó resinoso e amarelo, de onde é extraído os principais componentes de interesses para as indústrias, mas majoritariamente de interesse de indústria alimentícia (Cerveja) pois através de suas resinas macias, extraem-se os componentes alfa-ácidos e beta-ácidos que respectivamente compõe os ácidos amargos e os polifenóis contidos na espécie vegetal (SILVA, 2019). Sobre a composição química do lúpulo uma das maneiras de investiga-la é agrupar os metabolitos secundários produzidos pela planta em diferentes frações como, por exemplo, resinas totais, polifenóis, óleos essenciais, proteínas, ceras, esteroides, entre outros. (ALMAGUER *et al.*, 2014).

COMPOSIÇÃO QUÍMICA DO LÚPULO

Primeiramente, é importante destacar que a composição química do lúpulo é complexa e envolve alguns fatores imprescindíveis encontrados em suas inflorescências secas antes das análises de quantificações químicas como é o caso dos diferentes tipos de variedade do lúpulo, o local e as técnicas de cultivo, o grau de maturação no momento da colheita, além de fatores pós-colheita como secagem, peletização e armazenamento (DURELLO; SILVA; BOGUSZ JR., 2019).

No interior dos estróbilos das flores de lúpulo, é encontrado glândulas secretoras de lupulina, um tipo de pó resinoso e amarelo, de onde é extraído os

principais componentes de interesse para as indústrias, mas majoritariamente de interesse de indústria alimentícia (Cerveja) pois através de suas resinas macias, extraem-se os componentes alfa-ácidos e beta-ácidos que respectivamente compõe os ácidos amargos e os polifenóis contidos na espécie vegetal (SILVA, 2019). Sobre a composição química do lúpulo uma das maneiras de investiga-la é agrupar os metabolitos secundários produzidos pela planta em diferentes frações como, por exemplo, resinas totais, polifenóis, óleos essenciais, proteínas, ceras, esteroides, entre outros. (ALMAGUER *et al.*, 2014). -

A seguir é mostrado, conforme a Tabela 1, de que forma são classificados os metabólitos das flores de lúpulo de onde são extraídos os componentes químicos de interesse.

Tabela 1. Composição Química Média de Cones Secos de Lúpulo.

| Constituinte | Quantidade % (mm) |
|----------------------|--------------------------|
| Resinas Totais | 15 - 30 |
| Óleos essenciais | 0,5 - 3 |
| Proteínas | 15 |
| Monossacarídeos | 2 |
| Polifenóis (taninos) | 4 |
| Pectinas | 2 |
| Aminoácidos | 0,1 |
| Ceras e esteroides | Traços - 25 |
| Cinzas | 8 |
| Umidade | 10 |
| Celulose | 43 |

Fonte: Santos, 2020.

RESINAS

As resinas totais compõem cerca de 15 — 30% do volume extraído da matéria seca obtida pelas inflorescências femininas de lúpulo, dentre o percentual apresentado na Tabela 1, as resinas totais dividem-se em resinas macias totais e resinas duras totais. Nas resinas macias estão presentes os ácidos amargos mais

desejados do lúpulo, os α -ácidos, que está em uma proporção entre 3-17% e os β -ácido, os quais estão em menor proporção 3-7% (PINTO, 2018).

As resinas macias são aquelas que apresentam solubilidade em hexano e constituem de 10-25% das resinas totais, enquanto que as resinas duras são aquelas que não se solubilizam em hexano e constituem de 3-5% do peso total do lúpulo. (DURELLO; SILVA; BOGUSZ JR., 2019).

As resinas macias são divididas em dois grupos, α -ácidos (5-13%) e fração beta (5-15%), sendo o α -ácido o constituinte mais importante das resinas. Em nível laboratorial, os α -ácidos podem ser obtidos facilmente em função de sua capacidade de formar um sal de chumbo insolúvel quando em presença de acetato de chumbo em metanol (DURELLO; SILVA; BOGUSZ JR., 2019).

O grupo dos α -ácidos são constituídos através de cinco humulonas análogas e homólogas denominadas em: humulonas (principal componente e que se encontram maiores quantidades), cohumulonas, adhumulonas, pré-humulonas e pós-humulonas. (OLSOVSKA *et al.*, 2016).

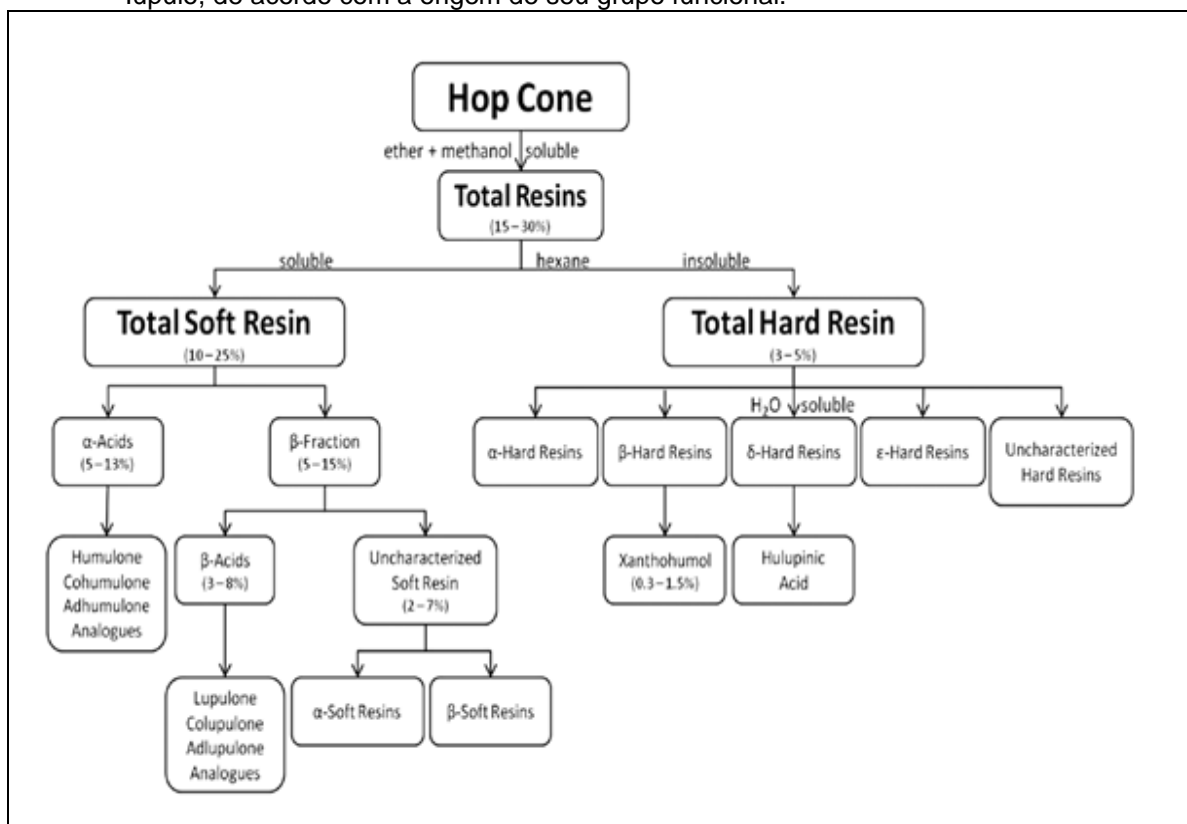
Já a fração beta das resinas moles são constituídas por lupulona e seus quatro congêneres: colupulona, adlupulona, pré-lupulona, pós-lupulona. As lupulonas são estruturalmente muito parecidas com as humulonas, sendo na verdade seus análogos triprenilados (DURELLO; SILVA; BOGUSZ JR., 2019); são menos ácidas que as humulonas, significativamente mais hidrofóbicas que as humulonas e insolúveis em meio aquoso. (ALMAGUER *et al.*, 2014).

As lupulonas, grupo em que consiste a fração beta das resinas moles, são conhecidas por suas ações antimicrobianas; quando entram em contato com as membranas celulares dos microrganismos, modificam o fluxo de íons ocasionando acúmulo intracelular e perda da captação de nutrientes e assim consequentemente morte celular. Também, possuem ação bactericida, agindo no transporte de metabólitos na membrana celular e alterando o pH intracelular (SILVA; FARIA, 2008).

Como último representante do grupo das resinas macias, observa-se o grupo das macias não caracterizadas, que por sua vez subdivide-se em: α -macia; β -macia. Esta fração de resinas não caracterizadas não demonstra até o momento alguma atividade particularmente significativa como os grupos apresentados anteriormente, porém nota-se que neste grupo pode ser apresentado restos de atividades de humulonas e lupulonas precipitadas e/ou cristalizadas, e também podem ser incluídas neste grupo os compostos cerosos (ALMAGUER *et al.*, 2014).

A Figura 3, representa a classificação química dos compostos encontrados em flores femininas não polinizadas de lúpulo, de acordo com a origem de seu grupo funcional.

Figura 3 - Classificação química dos compostos encontrados em flores femininas não polinizadas de lúpulo, de acordo com a origem de seu grupo funcional.



Fonte: ALMAGUER *et al.*, 2014.

O grupo das resinas duras totais deriva-se da parte insolúvel em hexano das resinas totais, consiste na fração polar do grupo de resinas de onde é obtido a maior parte dos óleos essenciais contidos em flores femininas de lúpulo.

Briggs, Bolton e Brookes (2004) define que resina dura é a porção total de resina que é solúvel em metanol e éter dietílico, mas insolúvel em hexano e hidrocarbonetos parafínicos de baixa ebulição. É importante evidenciar que as resinas duras podem ser originadas sob duas formas, a primeira forma é a resina nativa quando mais é que um produto de desenvolvimento das resinas em sua naturalidade. A segunda forma é a resina oriunda de auto-oxidação, surgem como produto de oxidação de resinas macias em virtude da deterioração da matéria prima fresca, ou seja, deterioração de lúpulo fresco.

Durello, Silva, Bogusz Jr. (2019) ainda relata que o campo de estudo na quantificação química de resinas duras mostra-se um campo promissor para a área da pesquisa pois ainda carecem de informações e estudo químico de caracterizações.

Dando sequência sobre o grupo das resinas duras totais, o grupo é fragmentado entre cinco grupos distintos de onde extrai-se componentes de muita importância e que contribuem para atividades diversas como é o caso do Xanthohumol que possui grande interesse no campo de pesquisas em função de suas atividades antibacterianas, antifúngicas, antitumorais e anti-inflamatórias.

O primeiro grupo é representado por resinas duras alfa que constitui a menor porção das resinas duras e pode ser obtida pela sua capacidade de formar um sal de chumbo insolúvel quando tratada com uma solução de acetato de chumbo (DURELLO; SILVA; BOGUSZ JR., 2019). Já a fração de resinas duras beta, que representa o segundo grupo, contém a maior concentração de resinas totais do grupo como um todo com destaques exclusivamente para o composto fenólico Xanthohumol. O terceiro grupo, denominado de resinas duras delta encontra-se as huluponas, que são considerados grupos de degradação dos beta-ácidos, apesar disso, não apresentam características desprezíveis e indesejadas, exibem e evidenciam características de oxidação um tanto agradáveis; são encontrados nesta fração o ácido hulupínico como componente de sua resina.

O penúltimo grupo das resinas duras sendo representado por resinas duras épsilon, segundo estudos, podem apresentar até 80% da composição do grupo de resinas totais, porém foi detalhado que este grupo contém em sua composição um fracionamento de mais de uma centena de subfrações em sua origem; ALMAGUER *et al.*, (2014), verificou-se que as subfrações mais polares não apresentaram atividade antimicrobiana, mas que as frações mais apolares mostravam-se mais amargas e com maior atividade antimicrobiana.

O último grupo das resinas duras não caracterizadas não apresentam estudos para determinação de sua caracterização química, sendo assim não foi possível descrever o seu potencial fitoquímico.

ÓLEOS ESSENCIAIS

Os óleos essenciais são compostos ativos que são encontrados no metabolismo secundário das plantas e que por suas características apresentam caráter volátil e aromático. Por definição segundo Ritto; Oliveira; Akisue; (2019), óleos essenciais são produtos de origem vegetal, de odor aromático, lipossolúveis, voláteis,

geralmente líquidos, de composição complexa, de viscosidade, em geral pouco acentuada e de densidade maior ou menor que a da água; neste tipo de vegetal a essência encontra-se sob a forma de precursor, geralmente glicosídica, que, por via enzimática ou hidrólise ácida, da origem ao produto final aromático. Entretanto, sua principal característica é a volatilidade, diferindo, assim, dos óleos fixos, que são misturas de substâncias lipídicas em geral obtidas de sementes (SIMÕES *et al.*, 2017).

Os óleos essenciais contidos na flor feminina de lúpulo, é fracionado basicamente em três classes de compostos químicos distintos no qual encontra-se frações de até 60% de hidrocarbonetos, frações de até 30% de hidrocarbonetos oxigenados e frações mínimas correspondente a 1% de compostos de enxofre. Atualmente, três grupos químicos principais de óleos são reconhecidos, nos quais hidrocarbonetos e compostos oxigenados predominam e componentes contendo enxofre são representados em menor extensão (OLSOVSKA *et al.*, 2016).

Os hidrocarbonetos, por sua vez, podem ser classificados em três grupos, como os hidrocarbonos alifáticos, monoterpenos e sesquiterpenos, sendo muito voláteis e muito susceptíveis à oxidação e polimerização (PINTO, 2018). Para se estudar os compostos químicos presentes nos óleos essenciais do lúpulo, eles são usualmente divididos em: hidrocarbonetos (grupo que compreende os hidrocarbonetos alifáticos, monoterpenos e sesquiterpenos), oxigenados (álcoois, aldeídos, ácidos, cetonas, epóxidos e ésteres), e compostos contendo enxofre (organossulfurados diversos) (DURELLO; SILVA; BOGUSZ JR.; 2019).

O aroma típico de lúpulo fresco pode ser encontrado através da presença do hidrocarboneto que compõe majoritariamente essas frações, o monoterpeno beta-Mirceno, que chega a representar até cerca de 60% do total de óleos extraídos do lúpulo. A fração de óleo de lúpulo é uma mistura complexa de compostos aromáticos voláteis, que são considerados "essencial", porque dão ao lúpulo o seu cheiro característico. O conteúdo total de óleos essenciais é 0,53%. Ao longo do tempo, foram identificados mais de 1000 compostos diferentes na fração de óleo de lúpulo (OLSOWSKA *et al.*, 2016).

Ainda em hidrocarbonetos, são encontrados outros três componentes considerados majoritários na composição dos óleos essenciais extraídos do lúpulo que são os sesquiterpenos alfa-humuleno, beta-cariofileno e beta-farneseno. Essa fração de componentes, se somados juntos, representa entre 60-80% do total de óleos essenciais (ALMAGUER *et al.*, 2014).

Dentre os compostos oxigenados dos óleos essenciais do lúpulo, alguns merecem destaque, como é o caso do linalol (ú 1,9%), que é um dos álcoois terpênicos mais abundantes do lúpulo (DURELLO; SILVA; BOGUSZ JR., 2019), e segundo Pinto (2018) é utilizado como indicador de qualidade de aroma; e em seguida o geraniol que representa outro composto oxigenado encontrado na flor de lúpulo.

Já os compostos sulfurados ou tiocompostos que são representados pela classe dos tióis, tioálcoois e tio éteres, são moléculas de carbonos ligados a átomos de enxofre tendo como características principais, limiar de percepção extremamente baixo, podendo ser percebido até mesmo há 0,1 ppb; são compostos indesejáveis na indústria por contribuir com seu aroma fétido de ovo podre característico da presença de enxofre ou também muitas vezes transmitindo sabores indesejáveis como chulé, mofados ou semelhantes a cebola (DURELLO; SILVA; BOGUSZ JR., 2019).

Os polifenóis também são encontrados nas flores de lúpulo, mais precisamente no eixo central ou strig, também nas pétalas, compõe um vasto grupo de substâncias voláteis e aromáticas derivadas de compostos benzênicos monohidroxilados contribuindo para um sabor mais adstringente quando encontrados em bebidas.

Segundo Simões *et al.*, (2017), uma “substância fenólica ou polifenólica” é aquela que possui um ou mais núcleos aromáticos contendo substituintes hidroxilados e/ou seus derivados funcionais (ésteres, éteres, glicosídeos e outros); pode ser destacadas algumas atribuições de suas funções como: proteção dos vegetais contra incidência de raios ultravioleta e visível, além de proteção contra insetos, fungos, vírus e bactérias, inibidores de enzimas, antioxidantes, controle de ação de hormônios vegetais e também como agentes alelopáticos, antitumorais, anti-inflamatórios, antivirais dentre outras.

Os flavonoides que normalmente podem ser encontrados no lúpulo são as formas glicosiladas de quercetina, kaempferol, morina e miricetina; destes, a quercetina é a que apresenta o maior potencial antioxidante. Outra característica interessante é que as formas glicosiladas de kaempferol são mais abundantes em lúpulos de aroma (DURELLO; SILVA; BOGUSZ JR., 2019).

XANTHOTHUMOL

Xanthohumol é uma chalcona prenilada, um representante dos flavonoides, que é um grande grupo de metabólitos vegetais. XN é excretado por tricomas glandulares juntos com uma dúzia de outros flavonoides prenilados, bem como ácidos

amargos (humulonas e lupulonas) e óleos essenciais. O conteúdo do XN no lúpulo varia de 0,1% a cerca de 1,0%, dependendo da variedade de lúpulo e idade. Os outros flavonoides prenilados ocorrem no lúpulo fresco entre 10-100 vezes menos níveis em comparação com XN (PELUSO *et al.*, 2010).

O Xanthohumol, composto derivado do grupo das resinas duras beta, pertence à classe de agrupamentos químicos classificados em chalconas e é descrito como o componente majoritário das resinas duras beta. Segundo Olsovská *et al.*, (2016) foi caracterizado como um agente quimiopreventivo do câncer de “amplo espectro” em estudos; também sugerem aplicações em tratamentos da menopausa e de osteoporose.

Na natureza, o XN existe ubiquamente na planta do lúpulo, com um teor de 0,1%-1% (peso seco) nas inflorescências femininas. O XN é secretado principalmente como parte da resina de lúpulo e também é encontrado nos tricomas no lado de baixo das folhas jovens. O método convencional de isolamento do Xn é a utilização repetida de etapas cromatográficas em gel de sílica, utilizando diferentes solventes. O caminho para o isolamento e purificação do XN do extrato de lúpulo é por meio de um sistema de alta velocidade, através do método de cromatografia em contracorrente. Um método de síntese química para sintetizar XN usando floracetofenona (2',4',6'-trihidroxiacetofenona) como precursor foi estabelecido neste trabalho. No entanto, o processo é complicado e o rendimento global é relativamente baixo. Assim, a extração, isolamento, e a purificação das inflorescências femininas continua a ser o principal método para obter XN (NIKOLIC *et al.*, 2005).

Os mecanismos da atividade anticancerígena foram identificados, incluindo a atividade quimiopreventiva por inibição do início e desenvolvimento de carcinogênese, e atividade terapêutica por inibição da proliferação, indução de apoptose, e inibição da migração e da angiogênese (LIU *et al.*, 2015).

No estudo elaborado pelo grupo de pesquisadores (ARCZEWSKA *et al.*, 2013), a atividade anticancerígena do XN pode ser devida em parte à inibição das enzimas citocromo P450 que ativam os carcinogêneos, tais como a amina heterocíclica 2-amino-3-metilimidazo (4,5-f) quinolina; e também detalha que oxanthohumol (1-50 pM) suprimiu o crescimento tumoral através da inibição do crescimento celular, proliferação e indução de apoptose em várias células cancerígenas.

Recentemente, um crescente número de relatórios que o XN elicitam um amplo espectro de atividade anticancerígena e quimiopreventiva, como inibição da ativação

metabólica de pró-carcinogêneos, indução de enzimas cancerígenas desintoxicantes, e inibição do crescimento tumoral in vitro. O XN tem demonstrado inibir o crescimento e a proliferação do câncer de peito humano (MCF-7), cólon (HT- 29), ovariano (A2780), e próstata (DU145, PC-3) células cancerosas, bem como leucemia linfocítica B-crônica, carcinoma hepatocelular, e células medulares de câncer da tireoide; além disso, a atividade pró-apoptótica do XN também foi observada em câncer de mama humano, câncer de próstata, leucemia linfocítica B-crônica, e células malignas do glioblastoma. Além de estes efeitos, tem sido relatado como um forte inibidor da migração, invasão, e angiogênese em malignidades hematológicas; mais importante ainda, este composto foi adicionalmente demonstrado a modular a rádio e a quimiossensibilidade das células cancerosas. Tomando em conta as suas múltiplas funções antitumorais e relativamente natureza não tóxica, o XN poderia ser um medicamento muito promissor para mais investigação in vivo e potencial aplicação em oncologia (SLANWINSKA et al., 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até o presente momento, pode-se concluir que através de estudos recentes, o Brasil, mostra-se um ambiente promissor no manejo desta espécie, tanto pelo plantio já inicializado como através do seu consumo determinado através de seu emprego majoritário na indústria cervejeira.

O lúpulo é uma planta que chama a atenção por possuir uma grande quantidade de substâncias de interesses farmacológicos contidos no interior de suas inflorescências femininas através de polifenóis, óleos essenciais e resinas que destes podem ser analisados com maiores detalhes afim de elucidar sua utilização não só na indústria cervejeira mas também como uma alternativa para possível aplicabilidade no desenvolvimento de novas drogas ou agentes antimicrobianos e agentes anticancerígenos como foi detalhado sobre o agente fitoquímico Xanthohumol.

O desenvolvimento da cadeia de setores que o lúpulo oferece também se mostra interessante como uma nova fonte econômica possível na realidade brasileira já que o seu plantio cresce cada vez mais e o mercado nacional carece de informações precisas e serviços para conter toda essa demanda.

REFERÊNCIAS

- ALMAGUER, C., *et al.* Humulus lupulus—a story that begs to be told. A review. *Journal of the Institute of Brewing*, v. 120, n. 4, p. 289-314, 2014.
- ALMEIDA, J. M. **Análise do óleo essencial de variedades de lúpulo (*Humulus lupulus* L.) cultivadas no Brasil por cromatografia gasosa uni e bidimensional.** Botucatu - SP, 2020. 67p. Dissertação (Mestrado) — Universidade Estadual Paulista (UNESP).
- ARCZEWSKA, M. *et al.* **Biochimica et Biophysica Acta**. V.1828, p.213—222, 2013.
- BRIGGS, D. E., BOULTON, C. A., BROOKES, P. A., STEVENS, R. The chemistry of hop constituents, in *Brewing - Science and Practice*. **CRC Press**, Boca Raton – FL, p. 255-305, 2004.
- DODDS, K. Hops: A guide for new growers. Tumut – AU, **Nsw Department Of Primary Industries**, 44 p., 2017.
- DURELLO, R. S.; SILVA, L. M.; BOGUSZ JR., S. Química do lúpulo. **OoímJca Nova**, São Paulo, v. 42, n. 8, p. 900-919, 2019.
- LIU, M. *et al.* Pharmacological Profile of Xanthohumol, a Prenylated Flavonoid from Hops (*Humulus lupulus*). **Molecules**, v.20, p.754-779, 2015.
- NIKOLIC, D. *et al.* Metabolism of xanthohumol and isoxanthohumol, prenylated flavonoids from hops (*Humulus lupulus* L.), by human liver microsomes. **J. Mass Spectrom**, v. 40, p.289—299, 2005.
- OLSOVSKA, J. *et al.* Humulus lupulus L.(hops)—a valuable source of compounds with bioactive effects for future therapies. **Mil Med Sci Lett (Voj Zdrav Listy)**, v. 85, n. 1, p. 19-30, 2016.
- PAVENTI, G. *et al.* Biological activity of Humulus lupulus (L.) essential oil and its main components against Sitophilus granarius (L.). **Biomolecules**, v. 10, n. 8,p. 1108, 2020.
- PELUSO, M. R. *et al.* Xanthohumol and Related Prenylated Flavonoids Inhibit Inflammatory Cytokine Production in LPS-Activated THP-1 Monocytes: Structure-Activity Relationships and In Silico Binding to Myeloid Differentiation Protein-2 (MD-2). **Planta Med**, v. 76, p.1536—1543, 2010.
- PINTO, M. B. C. **Isomerização de ácidos amargos de lúpulo cascade cultivado no Brasil e seu desempenho durante a fermentação da cerveja.** Campinas — SP, 2018. 82p. Dissertação (Mestrado) — Universidade Estadual de Campinas.
- RITTO, J. L. A.; OLIVEIRA, F.; AKISUE, G. **Farmacognosia: básica e aplicada**. 1. ed. São Paulo: Et Cetera Editora, 2019. v. 1. 283p.
- SANTOS, B. A. F. **Desenvolvimento de uma formulação cosmética de gel anti-idade com extratos de plantas espontâneos e cultivares de Humulus lupulus L.**Bragança — PT, 2020. 93p. Dissertação (Mestrado) — Universidade de Salamanca.

SANTOS, F. C. **Variabilidade fenotípica de alfa ácido de lúpulo (*humulus lupulus* L.) cultivados nas regiões do Brasil.** 2020. 54f. Dissertação (Doutorado) - Pós-graduação em Produção Vegetal, Universidade do Estado de Santa Catarina, Lages, 2020.

SILVA, C. T. D. **Caracterizações químicas dos primeiros cultivares de lúpulo (*humulus lupulus* L.) produzidos no Brasil.** 2019. 90 f. Dissertação (Mestrado) - Pós-graduação em Agroquímica, Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre, 2019.

SILVA, P. H. A.; FARIA, F. C. Avaliação da intensidade de amargor e do seu princípio ativo em cervejas de diferentes características e marcas comerciais. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, Campinas, v. 28, n. 4, p. 902-906, out.- dez., 2008.

SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento.** Porto Alegre: Artmed, 2017. 486p.

SLAWINSKA-BRYCH, A. et al. **Chemico-Biological Interactions.** V.240 p.110-118, 2015.

SOUZA, R. **Estabelecimento in vitro, micropropagação e variação somaclonal de lúpulo (*Humulus lupulus* L.).** 2020. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Pós-graduação em Produção Vegetal, Universidade do Estado de Santa Catarina, Lages, 2020.

SOTTO, A. D. et al. Antiviral and antioxidant activity of a hydroalcoholic extract from *Humulus lupulus* L. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2018, 2018.

ZANGARO, G. A. C. **Perfil químico de óleos essenciais de lúpulo em flor e suas classificações por quimiometria.** 2014. 46 f. Trabalho de Conclusão de Curso — Bacharelado em Química, Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), Pato Branco, 2014.