

APIGEX

Formula molecular: C₁₅H₁₀O₅

Peso molecular: 270,24 g/mol

CAS: 520-36-5

Denominação Química: 5,7,4'-trihidroxy-flavona

Fator de equivalência: Não se aplica

Padronização: ≥ 98% apigenina

Apigex é um derivado sintético e quimicamente puro de um metabólito secundário importante e amplamente difundido no reino vegetal. Diversas espécies se destacam por possuírem uma apreciável concentração desta flavona – *Brassica oleracea*, *Capsicum annum*, *Allium sativum*, *Psidium guajava* onde participa da defesa antioxidante natural contra os radicais livres gerados durante a exposição à radiação ionizante dos raios solares e o próprio processo fisiológico da fotossíntese gerador de espécies reativas de oxigênio (ERO's).

Apigenina é extensamente estudada há décadas, devido principalmente suas atividades antioxidantes. Atualmente, pesquisadores atribuíram à apigenina, uma indicação neuroprotetora (BALEZ, R. et al. 2016; ZHANG, F. et al. 2013) e anticarcinogênica contra diversos subtipos de cânceres (MADUNÍC, J. et al. 2018; SHUKLA, S. & GUPTA, S. 2010); auxiliando naturalmente no processo de reabilitação e combate a doença, além de atuar de modo adjuvante contra o envelhecimento precoce, mutações deletérias, doenças inflamatórias, entre outras.

A apigenina demonstrou inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-8 e TNF em monócitos humanos e macrófagos de camundongos estimulados por lipoglicano (LPS). O efeito inibitório na produção de citocinas pró-inflamatórias, combinada a sua ação antioxidante constitui uma sinérgica e terapêutica ação anti-inflamatória.

Indicações e Ação Farmacológica

Atividade antitumoral

A todo o momento as células produzem espécies reativas de oxigênio (ERO's) como subprodutos de seu metabolismo/ respiração celular. Esta atividade inerente à sobrevivência da célula também é uma das principais fontes de citotoxicidade, nomeadamente os peróxidos, singletos, hidroxila e peroxinitrito. Estas moléculas possuem alta reatividade química, frequentemente se ligando em proteínas estruturais adjacentes a fim de se equilibrar eletronicamente. A esta reação química, são atribuídos diversos tipos de danos e com frequência, mutações deletérias ao DNA, que de modo sistemático e insidioso, podem levar ao desenvolvimento de cânceres.

Apigenina demonstrou em avaliações *ex vivo* potencial antitumoral contra câncer de mama (CHOI, E. J. & KIM, G-H. 2009; FROEMMING, G. R. A. et al. 2018), câncer de fígado (SINGH, J. P. V. et al. 2004; LI, G. et al. 2017), câncer de pâncreas (JOHNSON, J. L. et al. 2013; WU, D-G. et al. 2014), câncer de pele (HASNAT, M. A. et al. 2015; CHAO, S.-C. et al. 2013) entre outros (MADUNÍC, J. et al. 2018). Aumentando a sobrevivência destas células, sua recuperação, lentificando a progressão do câncer, e por vezes induzindo a apoptose destas células. Este potencial terapêutico significativo e natural é investigado atualmente em modelos experimentais com camundongos, corroborando a indicação anteriormente observada, e atividade citotóxica específica contra células tumorais.

Apigenina demonstrou ainda nas concentrações de 1-100 μ M, uma redução no crescimento tumoral em modelo de experimentação pré-clínica (JOHNSON, J. L. et al. 2013). Este mesmo efeito foi notado posteriormente por WU, D-G. e colaboradores (2014) que atribuiu a esta flavona, a capacidade mitigadora do câncer de pâncreas em ratos com apenas 15 – 30mg/kg/d. Essa alta efetividade, avaliada em baixas concentrações de apigenina, demonstram de maneira notável sua potência como adjuvante terapêutico contra diversos tipos de cânceres.

estresse oxidativo. Este fenômeno acontece quando existe um desequilíbrio entre a geração de ERO's e o sistema fisiológico de defesa antioxidante do organismo. Tais moléculas como descritas anteriormente, são capazes de se ligar aos constituintes celulares, entre seu material genético e proteico, levando a danos sérios e associados com a promoção da morte celular e desenvolvimento de doenças neurodegenerativas.

Em culturas celulares providencias – modelo experimental *ex vivo*. Apigenina demonstrou modular a transmissão gabaérgica e glutamatérgica, contribuindo com para a explicação de sua atividade sedativa e antidepressiva anteriormente vista (LOSI, G. et al. 2004).

Em modelo simulado de neurodegeneração parkinsoniana, a suplementação oral com apigenina (5, 10, 20mg/kg) demonstrou proteger efetivamente os neurônios dopaminérgicos de ratos contra o estresse oxidativo e a neuroinflamação, em consonância com uma atividade neurotrófica melhorada. O estímulo locomotor e as atividades musculares foram melhoradas, bem como os níveis de BDNF - *Brain-derived neurotrophic factor*, responsável entre outras atividades, pela neuroplasticidade cerebral (PATIL, S. P. et al. 2014).

Apigenina demonstrou reduzir o processo inflamatório associado à lesão cerebral induzida em ratos, pela inibição específica da via pró-inflamatória TLR-4 (ZHANG, T. et al. 2015)

No entanto, estas atividades neuroprotetoras não se restringem a mera atividade antioxidante das flavonas, mas também pela intervenção direta sobre a via apoptótica da caspase (KANG, S. S. et al. 2004) e pela diminuição da deposição de placas β -amiloides (WANG, C-N. et al. 2001; ZHAO, L. et al. 2013).

Toxicidade/Contraindicações

Não há relatos de toxicidade nas literaturas consultadas, durante o tratamento com as doses indicadas.

Dosagem e Modo de usar:

Utilizar uma dose 50 - 100 mg de Apigenina, duas vezes ao dia.

Referências

BALEZ, R. et al. **Neuroprotective effects of apigenin against inflammation, neuronal excitability and apoptosis in an induced pluripotent stem cell model of Alzheimer's disease**, Scientific Reports, August (2016).

CHANG, J-H. et al. **Downregulating CD26/DPPIV by apigenin modulates the interplay between Akt and Snail/Slug signaling to restrain metastasis of lung cancer with multiple EGFR statuses**, Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 37, p. 199 (2018).

CHAO, S.-C. et al. **Subtoxic levels of apigenin inhibit expression and secretion of VEGF by uveal melanoma cells via suppression of ERK1/2 and PI3K/akt pathways**, Evid. Based. Complement. Altern. Med. 817674, (2013).

CHOI, E. J. & KIM, G-H. **Apigenin induces apoptosis through a mitochondria/ caspase-pathway in human breast cancer MDA-MB-453 Cells** J. Clin. Biochem. Nutr., 44, pp. 260–265, May (2009).

FROEMMING, G. R. A. et al. **Apigenin Increases Cisplatin Inhibitory Effects On The Telomerase Activity Of Triple Negative Breast Cancer Cells**, Jurnal Teknologi (Sciences & Engineering) 80:1, pp. 123–132, (2018).

HAN, J-Y. et al. **Protection of Apigenin against Kainate-Induced Excitotoxicity by Anti-oxidative Effects**, Biol. Pharm. Bull. 35(9), pp. 1440–1446, (2012).

HASNAT, M. A. et al. **Apigenin attenuates melanoma cell migration by inducing anoikis through integrin and focal adhesion kinase inhibition**, Molecules 20, 21157-21166, (2015).

JOHNSON, J. L. et al. **Flavonoid apigenin modified gene expression associated with inflammation and cancer and induced apoptosis in human pancreatic cancer cells through inhibition of GSK-3b/NF-kB signaling cascade**, Mol. Nutr. Food Res. 57, pp. 2112-2127, (2013).

KANG, S. S. et al. **Neuroprotective effects of flavones on hydrogen peroxide-induced apoptosis in SH-SY5Y neuroblastoma cells**, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14, pp. 2261–2264, (2004).

LI, G. et al. **Application of molecular imaging technology in evaluating the inhibiting effect of apigenin in vivo on subcutaneous hepatocellular carcinoma**, Biochem. Biophys. Res. Commun. 487, pp. 122-127, (2017).

LOSI, G. et al. **Apigenin modulates GABAergic and glutamatergic transmission in cultured cortical neurons**, European Journal of Pharmacology vol. 502, pp. 41– 46 (2004).

MADUNÍĆ, J. et al. **Apigenin: A dietary flavonoid with diverse anticancer properties** Cancer Letters 413, pp. 11-22, (2018).

PATIL, S. P. et al. **Neuroprotective and neurotrophic effects of Apigenin and Luteolin in MPTP induced parkinsonism in mice**, Neuropharmacology 86, pp. 192 – 202, (2014).

SINGH, J. P. V. et al. **Protective role of Apigenin on the status of lipid peroxidation and antioxidant defense against hepatocarcinogenesis in Wistar albino rats**, Phytomedicine 11, pp. 309-314, (2004).

SHUKLA, S. & GUPTA, S. **Apigenin: A Promising Molecule for Cancer Prevention**, Pharm. Res. 27, pp. 962–978, (2010).

WANG, C-N. et al. **The Neuroprotective Effects of Phytoestrogens on Amyloid β Protein-induced Toxicity Are Mediated by Abrogating the Activation of Caspase Cascade in Rat Cortical Neurons**, The Journal of Biological Chemistry, Vol. 276, No. 7, Issue of February 16, pp. 5287–5295, (2001).

WU, D-G. et al. **Apigenin potentiates the growth inhibitory effects by IKK-b-mediated NF-kB activation in pancreatic cancer cells**, Toxicol. Lett. 224, pp. 157-164, (2014).

ZHANG, F. et al. **Neuroprotective effect of apigenin in rats after contusive spinal cord injury**, Neurology Science, (2013).

ZHANG, T. et al. **Apigenin protects blood–brain barrier and ameliorates early brain injury by inhibiting TLR4-mediated inflammatory pathway in subarachnoid hemorrhage rats**, International Immunopharmacology, (2015).

ZHAO, L. et al. **Neuroprotective, Anti-Amyloidogenic and Neurotrophic Effects of Apigenin in an Alzheimer’s Disease Mouse Model**, Molecules, vol. 18, pp. 9949-9965, (2013).