

CORDYCEPS E SEU POTENCIAL TERAPÊUTICO NO TRATAMENTO DO CÂNCER: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE A CORDICEPINA COMO INDUTORA DE APOPTOSE EM CÉLULAS CANCERÍGENAS

CORDYCEPS AND ITS THERAPEUTIC POTENTIAL IN CANCER TREATMENT: A LITERATURE REVIEW ON CORDYCEPIN AS AN INDUCER OF APOPTOSIS IN CANCER CELLS

Renan Campos de Laia¹

André Micaldas Corrêa²

Recebido em 11 de abril de 2025

Aprovado em 29 de outubro de 2025

RESUMO

A cordicepina, um composto bioativo extraído de fungos do gênero *Cordyceps*, apresenta potenciais propriedades antitumorais. Este estudo tem como objetivo revisar os efeitos terapêuticos da cordicepina em células cancerígenas, utilizando uma revisão bibliográfica integrativa baseada em artigos científicos. A cordicepina atua induzindo apoptose e inibindo a proliferação celular por meio de mecanismos moleculares variados. Pesquisas pré-clínicas demonstram sua eficácia contra diferentes tipos de câncer, como os de mama, ovário, pulmão, colorretal e renal. Os resultados positivos e promissores destacam a cordicepina como uma alternativa terapêutica viável no combate ao câncer. Entretanto, são necessários mais ensaios clínicos para avaliar sua segurança e eficácia em humanos. Esta revisão conclui que a cordicepina pode abrir novas perspectivas para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e menos tóxicos contra o câncer, além de sugerir novas direções para pesquisas futuras. A investigação contínua sobre suas propriedades pode aprimorar sua aplicação clínica e ampliar suas indicações.

Palavras-chave: Cordicepina. Antitumoral. Câncer. Apoptose. Terapia.

ABSTRACT

Cordycepin, a bioactive compound extracted from fungi of the *Cordyceps* genus, exhibits potential antitumor properties. This study aims to review the therapeutic effects of cordycepin on cancer cells through an integrative literature review based on scientific articles. Cordycepin induces apoptosis and inhibits cell proliferation through various molecular mechanisms. Preclinical studies have demonstrated its effectiveness against different types of cancer, including breast, ovarian, lung, colorectal, and renal cancers. These promising findings highlight cordycepin as a viable therapeutic alternative in cancer treatment. However, further clinical trials are required to evaluate its safety and efficacy in humans. This review concludes that cordycepin may open new avenues for the development of more effective and less toxic cancer therapies. Moreover, continued investigation into its properties could enhance its clinical application and expand its therapeutic indications.

Keywords: Cordycepin. Antitumor. Cancer. Apoptosis. Therapy.

¹ Graduado em Ciências Biológicas pela Universidade Veiga de Almeida. E-mail: renaanc95@gmail.com.

² Professor da Faculdade de Ciências Biológicas da Universidade Veiga de Almeida.
E-mail: andre.correa@uva.br.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença complexa e multifacetada que abrange mais de 100 tipos diferentes de condições malignas, todas caracterizadas pelo crescimento desordenado de células. Essas células proliferam rapidamente e podem invadir tecidos adjacentes ou até mesmo órgãos distantes, resultando na formação de tumores e, em alguns casos, na metástase. Os tipos variados de câncer correspondem aos diferentes tipos de células do corpo, sendo classificados como carcinomas quando originados de tecidos epiteliais e sarcomas quando originados de tecidos conjuntivos (INCA, 2022). De acordo com Guerra *et al.* (2005), o câncer é um importante problema de saúde pública tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento, representando cerca de 12% de todas as causas de morte no mundo. Embora as maiores taxas de incidência de câncer sejam encontradas em países desenvolvidos, cerca de cinco milhões e meio de casos novos anuais de câncer são diagnosticados nos países em desenvolvimento.

A carcinogênese, ou processo de formação do câncer, é desencadeada por mutações genéticas que alteram o DNA das células, interferindo nas instruções normais que regulam suas atividades. Essas mutações podem ocorrer em genes específicos, conhecidos como proto-oncogenes, que, quando ativados, se transformam em oncogenes, contribuindo para a transformação de células saudáveis em células cancerosas. Esse processo ocorre em estágios distintos, envolvendo a iniciação, promoção e progressão das células alteradas (INCA, 2022). Compreender os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento e progressão do câncer é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento eficaz.

PANORAMA GLOBAL DO CÂNCER: CAUSAS, IMPACTO E TIPOS PREVALENTES

De acordo com Lewandowska *et al.* (2019), os fatores de risco do câncer são vastos e multifacetados, provenientes de diversas fontes ambientais, comportamentais e genéticas. A radiação ionizante, notavelmente proveniente de explosões atômicas e radiologia diagnóstica, é associada ao aumento do risco de diversos cânceres, incluindo leucemia, câncer de tireoide e câncer de mama. A radiação ultravioleta (UV) proveniente do sol e de camas de bronzamento é um fator de risco significativo para cânceres de pele, como

melanoma e carcinoma espinocelular. Produtos químicos presentes no tabaco, especialmente os derivados de nitrosaminas, tornam o tabagismo um dos maiores fatores evitáveis de câncer, associado a pelo menos 16 tipos de câncer, incluindo pulmão, boca, garganta, esôfago e pâncreas.

Ainda segundo o mesmo autor, o consumo de álcool também está fortemente correlacionado com o câncer, especialmente de boca, garganta, esôfago, fígado e mama. Dietas desequilibradas, ricas em gorduras, pobres em fibras e com alto teor de sal, estão associadas a vários tipos de câncer, como cólon, mama e estômago. A obesidade, muitas vezes resultado de dietas inadequadas e falta de exercício, é considerada um fator significativo em vários cânceres, incluindo esôfago, rim e mama. A atividade física regular é inversamente proporcional ao risco de câncer, agindo através de mecanismos que incluem a regulação hormonal. Substâncias mutagênicas e carcinogênicas em alimentos, como aflatoxinas em amendoins e nitrosaminas em carne processada, também contribuem para o risco de câncer. Esses fatores destacam a complexidade e a diversidade de influências que contribuem para o desenvolvimento do câncer.

Para a *World Health Organization* (2022), o câncer representa uma das principais causas de mortalidade em escala global, totalizando quase 10 milhões de óbitos em 2020. Entre os tipos mais prevalentes, destacam-se o câncer de mama, com 2.26 milhões de casos, seguido pelo câncer de pulmão, com 2.21 milhões, e o câncer colorretal, com 1.93 milhão de casos. As mortes decorrentes do câncer, lideradas pelo câncer de pulmão com 1.8 milhão, evidenciam a urgência em compreender, prevenir e tratar essa complexa condição. Cada ano, aproximadamente 400 mil crianças são diagnosticadas com câncer, enfatizando a abrangência e a necessidade contínua de pesquisa e cuidado global.

DESAFIOS DAS TERAPIAS CONVENCIONAIS

Schein *et al.* (2006) afirmam que o combate às neoplasias envolve cirurgia, radioterapia e quimioterapia, sendo esta última crucial para eliminar células malignas. No entanto, a quimioterapia tem um efeito sistêmico, afetando tanto células cancerosas quanto saudáveis, resultando em efeitos colaterais significativos que variam conforme o agente, dosagem, duração do tratamento e resposta do paciente. O conhecimento desses efeitos é fundamental para oferecer suporte nutricional adequado durante a terapia e prevenir complicações. Pacientes frequentemente relatam ansiedade, perda de peso, disfagia, fadiga, dores no corpo, perda de apetite, febre, alterações intestinais e problemas gastrointestinais.

Segundo Dilalla (2020), a radioterapia é um tratamento comum para o câncer, podendo ser curativa ou paliativa. Apesar dos avanços técnicos, pode causar efeitos colaterais significativos, classificados como "precoce", que ocorrem durante ou logo após o tratamento, e "tardios", que surgem meses ou anos depois. Pacientes, especialmente os com câncer de pâncreas e pulmão, frequentemente relatam angústia, ansiedade e depressão, que podem persistir após o tratamento.

Yoon, Park e Park (2018) diz que apesar das terapias convencionais com antitumorais, aliada à cirurgia, quimioterapia e radioterapia seja um dos, se não o principal recurso contra o câncer, ela apresenta algumas desvantagens como efeito colaterais em tecidos normais e aquisição de resistência a medicamentos. Por isso, tratamentos alternativos tem sido o alvo de estudo para avaliar seus benefícios potenciais nas terapias contra o câncer como parte de tratamentos combinados. Um método alternativo no tratamento do câncer envolve o uso da cordicepina, ou 3'-desoxiadenosina, um composto bioativo encontrado em algumas espécies de fungos do gênero *Cordyceps*.

Segundo Radhi *et al.* (2021), esses fungos têm atraído interesse científico por suas propriedades medicinais e alimentares, sendo a cordicepina foco de pesquisa devido à sua atividade biológica e potencial aplicação em medicamentos.

O GÊNERO *CORDYCEPS*

Para Das, Shin e Leyva-Gómez (2021), o fungo *Cordyceps* sp. é reconhecido na medicina tibetana por suas propriedades energéticas. Pertence à taxonomia de Ascomycota, Pyrenomycetes, Hypocreales e Clavicipitaceae, englobando pelo menos 700 espécies. O nome "*Cordyceps*" deriva do termo grego "kordyle", que significa "clava", e do latim "ceps", que significa "cabeça". *Cordyceps* sp. possui diversas propriedades benéficas, como ação anticâncer, anti-proliferativa, anti-angiogênica, antimetastática, indução de apoptose, anti-inflamatória, antioxidante, antifibrótica, antiarteriosclerótica, anti-hipertensiva, antitrombótica, antimalárica, antifúngica, hipolipidêmica, antidiabética, hipoglicêmica, anti-asmática, entre outras.

Cordyceps sp. desperta interesse por sua capacidade de intensificar a resposta do sistema imunológico, sobretudo em pesquisas relacionadas ao câncer. Aumenta a produção de várias citocinas, como por exemplo, o fator de necrose tumoral (TNF)- α , assim estimulando uma resposta inflamatória por meio da via de quinase ativada por mitógeno (MAPK). Este também diz que o *Cordyceps* sp. possui um ciclo de vida único com três

fases: infecção, parasitismo e saprofitismo. Durante a fase de infecção, ascósporos são liberados no ar a partir de corpos de frutificação maduros, infectando a fase larval de seus hospedeiros.

A fase parasitária segue, com *Cordyceps* sp. prosperando no intestino do hospedeiro. As células fúngicas se proliferam, consumindo órgãos internos durante o inverno. Por fim, as células fúngicas germinam e liberam ascósporos durante a fase saprofítica na primavera. *Cordyceps* sp. há muito tempo é associado a propriedades terapêuticas e práticas de cura na medicina tradicional. Sua popularidade aumentou, levando à necessidade de métodos alternativos de cultivo para lidar com a escassez de espécies na natureza.

A CORDICEPINA COMO POTENCIAL AGENTE TERAPÊUTICO

A cordicepina, um composto presente em *Cordyceps*, demonstrou potencial como agente quimioterápico, sendo capaz de induzir apoptose, inibir a proliferação e metástase de células cancerosas (Tian *et al.* 2015). O gênero *Cordyceps*, amplamente distribuído globalmente, exceto na Antártica, é conhecido pela produção de peritécios superficiais e pela capacidade de parasitar artrópodes e o gênero fúngico *Elaphomyces* (Yue *et al.* 2013).

A maior diversidade de espécies de *Cordyceps* ocorre em regiões subtropicais e tropicais, com destaque para *Cordyceps sinensis* (Berk), que cresce em habitats restritos, como pradarias a altitudes entre 3500 e 5000 metros, principalmente na China, além de registros em Nepal, Butão e Índia. Tian *et al.* (2015) diz que o câncer é causado por um desequilíbrio entre a progressão do ciclo celular e a apoptose. Portanto, a maioria dos medicamentos anticancerígenos exerce sua atividade antiproliferativa e citotóxica por meio da parada do ciclo celular e indução da apoptose, uma forma controlada de morte celular que está desregulada no câncer.

O objetivo deste trabalho é por meio de uma revisão bibliográfica explorar os efeitos da cordicepina, um composto natural encontrado em *Cordyceps*, sobre diferentes tipos de câncer e sua possível influência relacionada à proliferação e apoptose.

METODOLOGIA

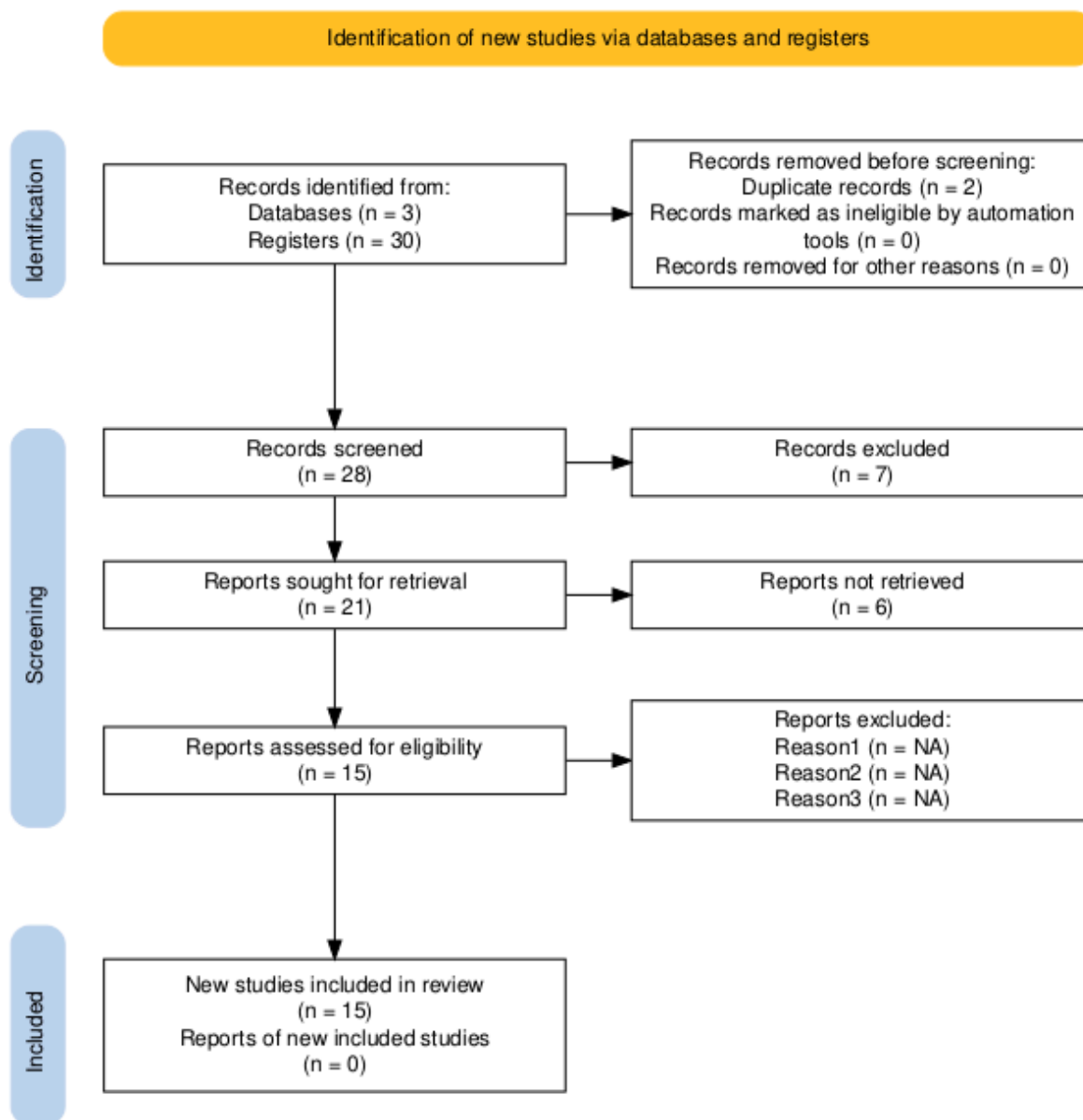
Este estudo consistiu em uma revisão integrativa da literatura, metodologia que permite reunir, analisar e sintetizar resultados de pesquisas sobre um tema específico, favorecendo a compreensão abrangente e a aplicabilidade prática dos achados (Souza *et al.*

2010). A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Google Acadêmico. A estratégia de busca foi calibrada para recuperar estudos que associassem a cordicepina aos seus efeitos antitumorais. Como exemplo, na base PubMed, utilizou-se a seguinte estratégia: os termos “*cordycepin*”, “*cell apoptosis*”, “*Cordyceps fungi*” foram buscados nos campos título e resumo, combinados com os termos “*neoplasm*” ou “*cancer*”, também no título e resumo, por meio do operador booleano AND. O recorte temporal abrangeu publicações entre 2006 e 2023.

Foram incluídos artigos originais revisados por pares, disponíveis em texto completo, que investigaram o efeito da cordicepina em modelos de câncer *in vitro* ou *in vivo* e que avaliaram apoptose ou mecanismos moleculares relacionados. Excluíram-se revisões narrativas, estudos sem foco em câncer ou apoptose, trabalhos duplicados entre as bases e publicações fora do recorte temporal estabelecido.

A busca inicial identificou 30 registros. Após a remoção de 2 duplicatas, 28 artigos foram avaliados por título e resumo. Nessa etapa, 7 foram excluídos por não abordarem diretamente o tema proposto, resultando em 21 artigos elegíveis para leitura completa. Destes, 6 foram excluídos por não apresentarem dados relevantes sobre apoptose induzida pela cordicepina, totalizando 15 artigos incluídos na análise qualitativa. O processo de seleção dos estudos foi sistematizado em um fluxograma PRISMA, elaborado com o auxílio da ferramenta PRISMA2020 (Haddaway *et al.* 2022), conforme recomendações internacionais (Moher *et al.* 2009). A seleção dos artigos está representado no fluxograma PRISMA (Figura 1).

Figura 1- Fluxograma do processo de seleção dos estudos, elaborado conforme as recomendações PRISMA (Moher *et al.* 2009), utilizando a ferramenta PRISMA2020 (Haddaway *et al.* 2022).



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

RESULTADOS

Este estudo envolveu a revisão de artigos científicos sobre o potencial terapêutico da cordicepina no tratamento do câncer, com foco em sua capacidade de induzir apoptose em células cancerígenas. Os resultados da revisão bibliográfica estão organizados de forma a destacar os diferentes tipos de câncer estudados, os mecanismos moleculares associados à indução de apoptose e os principais achados de cada trabalho. Para facilitar a

compreensão e a comparação entre os estudos, os dados compilados foram sintetizados na Tabela 1, permitindo uma visualização clara e objetiva da consistência dos efeitos da cordicepina em múltiplas linhagens tumorais.

Tabela 1 - Estudos sobre cordicepina, mecanismos de apoptose e principais achados em diferentes tipos de câncer.

Autor	Tipo de Câncer	Mecanismo	Principais Achados
Lee <i>et al.</i> , 2019	Mama	Bax/Bcl-2, caspases	Cordicepina induz apoptose e mostra potencial terapêutico para câncer de mama.
Kim <i>et al.</i> , 2011	Mama	PARP, danos DNA	Indução seletiva de apoptose em células BRCA1-deficientes; potencial terapêutico.
Cui <i>et al.</i> , 2018	Ovário	Akt/NF-κB, JNK	Cordicepina induz apoptose; potencial terapêutico no câncer de ovário.
Lee <i>et al.</i> , 2013	Próstata	ROS, MMP, caspases	Apoptose seletiva em células de próstata; potencial terapêutico inovador.
Chang <i>et al.</i> , 2020	Testicular	FGF/FGFR, ERK, caspase-3	Redução do crescimento tumoral e aumento da apoptose.
Tung <i>et al.</i> , 2022	Oral	Caspases, JNK	Cordicepina induz apoptose; promissora terapia adjuvante no câncer oral.
Zhang <i>et al.</i> , 2018	Pancreático	Bcl-2/Bax, ΔΨ _m , ciclo S	Redução do crescimento tumoral in vivo; potencial terapêutico.
Li <i>et al.</i> , 2018	Colorretal	Bax, p53, p21, PARP	Inibição do crescimento celular; cordicepina promissora para CRC.
Tuli <i>et al.</i> , 2015	Pulmão	Fragmentação DNA, corpos apoptóticos	Cordicepina diminui proliferação e induz apoptose.
Nakamura <i>et al.</i> , 2006	Melanoma e pulmão	Receptor adenosina A3	Inibição do crescimento celular; IC ₅₀ ~39-48 μM.
He <i>et al.</i> , 2010	Colorretal	Bax, Bid, Bim, Puma, JNK, p38	Apoptose dose-dependente; inibição da proliferação celular.
Shao <i>et al.</i> , 2016	Fígado	Vias extrínseca e intrínseca, Bcl-2, caspases	Cordicepina induz apoptose; potencial terapêutico no câncer hepático.
Hwang <i>et al.</i> , 2017	Renal	c-FLIPL, MKK7, p-JNK, Bax, caspase-3	Inibição do crescimento tumoral; indução de apoptose seletiva.
Xu <i>et al.</i> , 2019	Esofágico	ERK, ciclo G2/M	Cordicepina reduz proliferação e induz apoptose; potencial terapêutico.

Khuntawee <i>et al.</i> , 2021	Colorretal	Encapsulamento lipossomal	Aumento da apoptose e diminuição da viabilidade celular; potencial terapêutico.
-----------------------------------	------------	---------------------------	---

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Como pode ser observado na Tabela 1, a cordicepina apresentou efeitos consistentes em diferentes tipos de câncer, ainda que com variações nos mecanismos moleculares descritos. Em linhas gerais, a substância promoveu apoptose por meio da modulação de proteínas reguladoras (como Bax, Bcl-2 e caspases), além de atuar em vias de sinalização intracelular, como NF-κB, PI3K/Akt e MAPK. A seguir, os resultados serão detalhados individualmente, destacando particularidades de cada estudo e as implicações biológicas observadas.

THE INHIBITORY EFFECT OF CORDYCEPIN ON THE PROLIFERATION OF MCF-7 BREAST CANCER CELLS, AND ITS MECHANISM: AN INVESTIGATION USING NETWORK PHARMACOLOGY-BASED ANALYSIS

No estudo de Lee *et al.* (2019), a condensação nuclear e a apoptose foram analisadas por coloração com Hoechst 33342 e ensaio citométrico baseado em imagem, respectivamente. As vias moleculares foram investigadas por análise de Western blot. Por fim, uma análise farmacológica em rede foi realizada para explorar os mecanismos de ação sistêmica da cordicepina.

Um dos principais mecanismos de ação da cordicepina envolve sua capacidade de induzir a apoptose através de múltiplos caminhos intracelulares. A cordicepina atua como um análogo de nucleosídeo, interferindo na síntese de RNA e DNA em células cancerígenas. Pode inibir a poliadenilação do mRNA, interrompendo a expressão de proteínas essenciais para a sobrevivência celular. Além disso, a cordicepina regula a expressão de proteínas da família Bcl-2, incluindo Bax e Bcl-2, envolvidas na regulação da apoptose. O aumento da relação Bax/Bcl-2 induzido pela cordicepina leva à permeabilização da membrana mitocondrial, liberando citocromo c e ativando cascatas de caspases que desencadeiam a apoptose.

Os resultados do estudo sugerem que a cordicepina possui um potencial terapêutico significativo como agente indutor de apoptose em células de câncer de mama. Seus mecanismos multifacetados de ação, que abrangem desde a interferência na síntese de nucleotídeos até a modulação de vias de sinalização intracelular, destacam-na como uma substância promissora para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e menos tóxicas contra o câncer de mama.

CORDYCEPIN BLOCKS LUNG INJURY-ASSOCIATED INFLAMMATION AND PROMOTES BRCA1-DEFICIENT BREAST CANCER CELL KILLING BY EFFECTIVELY INHIBITING PARP

Neste estudo, Kim *et al.* (2011) investigaram a capacidade da cordicepina em induzir apoptose em células de câncer de mama, especialmente aquelas com deficiência em BRCA1. Para investigar a eficácia da cordicepina como agente indutor de apoptose e seu mecanismo de ação, células de câncer de mama, MCF-7, foram cultivadas e tratadas com diferentes concentrações de cordicepina. Além disso, o potencial efeito inibitório da cordicepina na poli(ADP-ribose) polimerase (PARP) foi examinado por ensaios específicos de PAR e atividade de PARP *in vitro*.

A exposição das células de câncer de mama à cordicepina elevou significativamente a apoptose, evidenciada pela redução na viabilidade celular e fragmentação do DNA. Esse efeito ocorre principalmente devido à inibição da PARP, uma enzima chave na reparação do DNA. Em células deficientes em BRCA1, a inibição da PARP pela cordicepina leva à acumulação de danos irreparáveis no DNA, ativando vias apoptóticas. Além disso, a cordicepina pode aumentar a eficácia de agentes quimioterápicos que induzem danos no DNA, tornando as células cancerígenas mais suscetíveis ao tratamento.

Os resultados sugerem fortemente que a cordicepina representa uma promissora estratégia terapêutica para cânceres de mama associados a mutações em BRCA1. A capacidade da cordicepina de induzir seletivamente a apoptose em células cancerígenas com deficiência em BRCA1, combinada com sua inibição de PARP, posiciona-a como uma terapia potencialmente eficaz e direcionada. A análise detalhada da eficácia da cordicepina como agente indutor de apoptose em células de câncer de mama, especialmente aquelas com deficiência em BRCA1, fornece uma base sólida para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras.

CORDYCEPIN INDUCES APOPTOSIS OF HUMAN OVARIAN CANCER CELLS BY INHIBITING CCL5- MEDIATED AKT/NF-KB SIGNALING PATHWAY

No estudo feito por Cui *et al.* (2018) destacou o potencial promissor da cordicepina, derivado do *Cordyceps militaris*, como agente indutor de apoptose em células de câncer de ovário. Estudos com células SKOV-3, MDAH-2774 e OVCAR-3 demonstraram uma

resposta dose-dependente à cordicepina, inibindo significativamente a viabilidade celular. Observou-se que o tratamento com cordicepina induziu mudanças morfológicas características da apoptose, como encolhimento celular e desprendimento das células da placa de cultura. Essas alterações morfológicas foram seguidas por um aumento na população de células apoptóticas.

Investigações mais aprofundadas dos mecanismos de ação da cordicepina revelaram sua capacidade de regular negativamente a via de sinalização AKT/NF- κ B, por meio da supressão da expressão de CCL5, um mediador inflamatório implicado na progressão tumoral. Essa regulação resultou na ativação do pathway JNK, culminando na indução da apoptose em células de câncer de ovário.

Os resultados obtidos sugerem que a cordicepina possui potencial terapêutico significativo no tratamento do câncer de ovário, atuando como um agente que interfere em vias de sinalização cruciais para a sobrevivência e proliferação celular. Esses achados fornecem uma base sólida para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas baseadas na cordicepina como uma abordagem eficaz no combate ao câncer de ovário.

APOPTOSIS INDUCTION OF HUMAN PROSTATE CARCINOMA CELLS BY CORDYCEPIN THROUGH REACTIVE OXYGEN SPECIES-MEDIATED MITOCHONDRIAL DEATH PATHWAY

O trabalho de Lee *et al.* (2013) investigou os efeitos da cordicepina na indução da apoptose em células de carcinoma de próstata, com foco nas linhagens PC-3, DU145 e LNCaP. A metodologia empregada neste estudo envolveu o cultivo das linhagens celulares de carcinoma de próstata (PC-3, DU145 e LNCaP) em meio de cultura apropriado, seguido pelo tratamento com diferentes concentrações de cordicepina por um período de 24 horas. A viabilidade celular foi então avaliada utilizando o ensaio MTT para determinar os efeitos da cordicepina sobre a atividade metabólica das células. Posteriormente, características morfológicas de apoptose foram observadas por microscopia, enquanto a distribuição do ciclo celular e a fragmentação do DNA foram analisadas por citometria de fluxo e eletroforese em gel de agarose, respectivamente. Além disso, a atividade das caspases e a expressão de proteínas relacionadas à apoptose foram investigadas por western blot, permitindo a caracterização dos mecanismos moleculares envolvidos na indução da apoptose pela cordicepina.

A cordicepina induz estresse oxidativo gerando espécies reativas de oxigênio (ROS), o que provoca disfunção mitocondrial, diminuição do potencial de membrana mitocondrial (MMP) e liberação de citocromo c. Isso ativa a cascata de caspases, especialmente a caspase-9, resultando em apoptose de células cancerosas. A cordicepina também regula proteínas pró e antiapoptóticas, como Bcl-2, Bax e IAPs, promovendo a morte celular. Foi observada citotoxicidade seletiva contra células de câncer de próstata, com menor impacto em células normais, sugerindo potencial terapêutico inovador para o câncer de próstata.

ANTI-CANCER EFFECT OF CORDYCEPIN ON FGF9-INDUCED TESTICULAR TUMORIGENESIS

Chang *et al.* (2020) investigaram a eficácia da cordicepina no tratamento de tumores de células de Leydig, que representam 1-3% dos tumores testiculares, ocorrendo principalmente em meninos pré-púberes e homens entre 30 e 60 anos. A orquiectomia radical é a terapia principal, mas cirurgias conservadoras estão ganhando destaque para preservar a fertilidade. O estudo enfatiza a importância de estratégias terapêuticas que evitem toxicidades a longo prazo.

Os pesquisadores trataram células de Leydig MA-10 com cordicepina e/ou FGF9, avaliando a viabilidade celular e a expressão de proteínas relacionadas ao ciclo celular. Em um modelo *in vivo*, a cordicepina induziu morte celular, interrompendo o ciclo celular e causando estresse no retículo endoplasmático. Além disso, a cordicepina inibiu a sinalização dos fatores de crescimento de fibroblastos (FGF) e seus receptores, reduzindo a expressão de FGF9, que está associada à proliferação celular. Dessa forma, a cordicepina interfere na via FGF/FGFR, inibindo o crescimento tumoral.

A cordicepina reduziu significativamente o crescimento tumoral em um modelo murino de câncer testicular induzido por FGF9. Ela diminuiu a expressão de Ki-67, um marcador de proliferação celular, e aumentou a expressão de caspase-3 clivada, indicando menor proliferação e maior apoptose. A imuno-histoquímica revelou a supressão das vias ERK1/2 e RB/E2F1, consistente com os resultados *in vitro*, que mostraram redução na expressão de ciclinas (D1, E1, A1, B1) e CDKs (CDK4, CDK2, CDK1) em células MA-10 tratadas com FGF9.

CORDYCEPIN INDUCES APOPTOSIS THROUGH JNK-MEDIATED CASPASE ACTIVATION IN HUMAN OEC-M1 ORAL CANCER CELLS

Este artigo de Tung *et al.* (2022), apresenta uma investigação sobre o potencial terapêutico da cordicepina, um composto bioativo extraído de *Cordyceps sinensis*, no tratamento do câncer oral.

O estudo utilizou células de carcinoma epidermoide oral (OEC-M1 e OC3) para investigar os efeitos da cordicepina na indução da apoptose. As células foram tratadas com diferentes concentrações de cordicepina, e os efeitos foram avaliados por meio de ensaios de ELISA para fragmentos de citoqueratina 18, *western blotting* para detecção de proteínas relacionadas à apoptose, e ensaio de ladder de DNA para fragmentação do DNA.

Os resultados mostram que a cordicepina ativa as vias de caspase e JNK (jun N terminal kinase) para induzir apoptose nas células de câncer oral. A ativação de caspases é essencial para a apoptose induzida por cordicepina, e a cordicepina também induz a ativação de caspase-8, caspase-9 e caspase-3, bem como a clivagem de PARP (poli ADP-ribose polimerase), todos marcadores de apoptose. Além disso, a cordicepina também induz a clivagem da proteína pró-apoptótica Bid, conectando a via de sinalização da morte celular extrínseca (receptor de morte) com a via intrínseca (mitocondrial).

Os resultados sugerem que a cordicepina pode ser uma promissora terapia adjuvante no tratamento do câncer oral, atuando por meio da ativação das vias de caspase e JNK para induzir apoptose nas células de câncer oral. Essas descobertas podem ser utilizadas no desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes para melhorar o prognóstico dos pacientes com câncer oral.

CORDYCEPIN INDUCES APOPTOSIS IN HUMAN PANCREATIC CANCER CELLS VIA THE MITOCHONDRIAL MEDIATED INTRINSIC PATHWAY AND SUPPRESSES TUMOR GROWTH IN VIVO

O estudo de Zhang *et al.* (2018), investiga o potencial terapêutico da cordicepina, um composto bioativo derivado de *Cordyceps sinensis* e *Cordyceps militaris*, no tratamento do câncer pancreático. Utilizando as linhagens celulares MIAPaCa-2 e Capan-1, a cordicepina inibe significativamente a proliferação celular em um padrão dose e tempo-dependente, como evidenciado pelos resultados dos ensaios de contagem celular e formação de colônias.

A metodologia empregada utilizou células de carcinoma pancreático, MIAPaCa- 2 e Capan-1, tratadas com cordicepina para avaliar a viabilidade celular, formação de colônias e indução da apoptose. Análises de *western blotting* foram realizadas para

investigar a expressão de proteínas relacionadas à apoptose, enquanto o potencial de membrana mitocondrial e a progressão do ciclo celular foram avaliados por citometria de fluxo. Experimentos *in vivo* foram conduzidos em camundongos, monitorando o crescimento tumoral e realizando análises histopatológicas.

A cordicepina provocou uma diminuição na relação Bcl-2/Bax, favorecendo a apoptose ao alterar o equilíbrio entre proteínas antiapoptóticas e pró-apoptóticas. Além disso, induziu a perda do potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$), um evento característico da apoptose mitocondrial. No ciclo celular, a cordicepina causou uma parada significativa na fase S, associada à regulação negativa das proteínas Ciclina A e Cdk-2, que são críticas para a progressão celular. Em estudos *in vivo* com modelos de xenotransplante em camundongos *nude*, a administração de cordicepina resultou em uma redução significativa do crescimento tumoral, sem toxicidade sistêmica aparente. Esses resultados sugerem que a cordicepina possui um potente efeito antitumoral e pode ser uma nova estratégia terapêutica promissora para o câncer pancreático.

CORDYCEPIN INDUCES BAX-DEPENDENT APOPTOSIS IN COLORECTAL CANCER CELLS

O estudo de Li *et al.* (2018) investigou o potencial terapêutico da cordicepina, extraída de *Cordyceps militaris*, no tratamento do câncer colorretal. Experimentos *in vivo* em camundongos *nude* monitoraram o crescimento tumoral e foram realizadas análises histopatológicas e de expressão proteica relacionadas à apoptose por western blotting. Os resultados mostraram que a cordicepina inibiu o crescimento de células de câncer colorretal (CRC) *in vitro*, induzindo a apoptose nas células HCT116 e aumentando a expressão de p53, p21, pro-caspase-3 e PARP clivado.

A cordicepina promoveu a translocação de Bax para a membrana mitocondrial, ativando a via apoptótica dependente de Bax. A ausência de Bax diminuiu a apoptose induzida pela cordicepina, ressaltando sua importância na resposta celular. Além disso, a cordicepina causou arresto do ciclo celular na fase G1/S, associado ao aumento de p53 e p21, com efeito reduzido em células deficientes em p53, indicando uma regulação do ciclo celular pela cordicepina.

Os resultados sugerem que a cordicepina pode ser uma abordagem terapêutica promissora para o tratamento do CRC, atuando através da indução da apoptose dependente de Bax e regulação do ciclo celular.

APOPTOTIC EFFECT OF CORDYCEPIN ON A549 HUMAN LUNG CANCER CELL LINE

O trabalho de Tuli *et al.* (2015), investiga o potencial terapêutico da cordicepina, encontrado no *Cordyceps militaris*, contra o câncer de pulmão, particularmente utilizando a linha celular A549 como modelo experimental.

A cordicepina foi extraída e purificada do *Cordyceps militaris*, seguindo métodos convencionais de cultura e extração. As culturas de células A549 foram tratadas com diferentes concentrações de cordicepina por um período de tempo específico (48h). A viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio MTT.

Os resultados dos ensaios de viabilidade celular revelaram uma diminuição significativa na proliferação das células A549 tratadas com cordicepina em comparação com as células não tratadas. Essa inibição da proliferação celular foi observada de forma dose-dependente, indicando uma resposta biológica consistente à cordicepina. Além disso, as análises morfológicas revelaram alterações características associadas à apoptose, como retração celular, formação de corpos apoptóticos e perda de adesão celular, confirmando a eficácia da cordicepina em induzir a morte celular programada e interromper a progressão celular.

Os resultados também indicam que a cordicepina induz mudanças morfológicas características da apoptose, como a formação de corpos apoptóticos e fragmentação de DNA. Além disso, a cordicepina causa um acúmulo de células na fase sub-G1 do ciclo celular, indicativo de apoptose. A marcação de apoptose com annexina V/PI confirmou que a cordicepina induz a morte celular programada em células A549. Apesar de não apresentarem nenhum mecanismo de ação específico, esses achados podem fornecer uma base sólida para investigações futuras sobre o potencial terapêutico da cordicepina no tratamento do câncer de pulmão.

ANTITUMOR EFFECT OF CORDYCEPIN (3'-DEOXYADENOSINE) ON MOUSE MELANOMA AND LUNG CARCINOMA CELLS INVOLVES ADENOSINE A3 RECEPTOR STIMULATION

O estudo de Nakamura *et al.* (2006) investiga os efeitos da cordicepina, este encontrado no *Cordyceps sinensis*, no crescimento de células tumorais de melanoma e carcinoma de pulmão em camundongos. Os pesquisadores realizaram experimentos in

vitro utilizando culturas de células tumorais B16-BL6 e LLC, tratadas com diferentes concentrações de cordicepina, bem como agonistas e antagonistas dos receptores de adenosina.

Os resultados mostraram que a cordicepina inibiu significativamente o crescimento das células tumorais B16-BL6 e LLC, com uma redução dose-dependente no número de células viáveis. O IC50, que é a concentração que inibe 50% do crescimento celular, foi calculado em torno de 39 μ M para as células B16-BL6 e 48 μ M para as células LLC.

Os pesquisadores sugeriram que a cordicepina exerce seus efeitos inibitórios estimulando os receptores de adenosina A3 nas membranas celulares das células tumorais. Isso foi corroborado pelo fato de que o pré-tratamento das células com um antagonista seletivo dos receptores de adenosina A3, o MRS1191, reverteu parcialmente os efeitos inibitórios da cordicepina. Além disso, outros agonistas e antagonistas de adenosina não mostraram efeito significativo sobre o crescimento das células tumorais, destacando a especificidade da cordicepina como agonista dos receptores de adenosina A3.

CORDYCEPIN INDUCES APOPTOSIS BY ENHANCING JNK AND P38 KINASE ACTIVITY AND INCREASING THE PROTEIN EXPRESSION OF BCL-2 PRO-APOPTOTIC MOLECULES

O artigo de He *et al.* (2010), apresenta uma investigação sobre os efeitos da cordicepina, o principal ingrediente ativo de *Cordyceps sinensis*, em células de câncer colorretal, explorando sua capacidade de inibir a proliferação celular e induzir a apoptose. A cordicepina foi testada em células de câncer colorretal SW480 e SW620 em diferentes concentrações, e sua eficácia foi avaliada utilizando ensaios de viabilidade celular e contagem celular. Além disso, foram realizadas análises do ciclo celular e detecção de apoptose por citometria de fluxo, avaliação da atividade enzimática da caspase e análise da expressão proteica por Western blot.

Os resultados mostraram que a cordicepina inibiu a proliferação celular de forma dose-dependente nas linhagens SW480 e SW620, com IC50 de 2 mmol/L e 0.72 mmol/L, respectivamente. Houve uma redução significativa no número de células após o tratamento com cordicepina ao longo do tempo. Além disso, a cordicepina interrompeu a progressão do ciclo celular, especialmente na fase G0/G1, e induziu apoptose, conforme indicado pela análise do ciclo celular e da taxa de apoptose por citometria de fluxo. A expressão das proteínas pró-apoptóticas da família Bcl-2, como Bax, Bid, Bim e Puma, aumentou após o

tratamento com cordicepina, e a cordicepina também ativou as vias de sinalização JNK e p38 kinase.

Os resultados sugerem que a cordicepina induz a apoptose por meio da ativação das vias de sinalização JNK e p38 kinase, bem como pelo aumento dos níveis de expressão de proteínas pró-apoptóticas da família Bcl-2, como Bax, Bid, Bim e Puma.

CORDYCEPIN INDUCES APOPTOSIS IN HUMAN LIVER CANCER HEPG2 CELLS THROUGH EXTRINSIC AND INTRINSIC SIGNALING PATHWAYS

O estudo de Shao *et al.* (2016), aborda a análise dos efeitos da cordicepina, componente principal do *Cordyceps militaris*, em células de câncer fígado, investigando sua habilidade de inibir o crescimento celular e desencadear o processo de apoptose.

A metodologia consistiu primeiramente com a obtenção e purificação da cordicepina a partir de *Cordyceps militaris*, o processo de extração e purificação foi cuidadosamente conduzido para garantir a obtenção de um composto de alta pureza, crucial para garantir resultados confiáveis e replicáveis. Uma vez obtida a cordicepina purificada, sua atividade antiproliferativa foi avaliada em células HepG2. Esse tipo de avaliação é fundamental para determinar o potencial terapêutico de uma substância em um contexto relevante, neste caso, o câncer hepático.

Além disso, a análise de Western blot foi empregada para investigar as alterações na expressão de proteínas envolvidas na via de sinalização da apoptose. Isso incluiu a avaliação da expressão de proteínas como Fas, FADD, caspases e membros da família Bcl-2. Os resultados revelaram que a cordicepina induz a apoptose em células HepG2 por meio de múltiplos mecanismos como a ativação das vias extrínseca e intrínseca da apoptose, com regulação das proteínas da família Bcl-2 e ativação de caspases. Essa análise sugere que a cordicepina tem o potencial de ser uma terapia eficaz no tratamento do câncer hepático e têm implicações significativas para o desenvolvimento de novas terapias para este tipo câncer e destacam o potencial da cordicepina como um agente antitumoral promissor.

CORDYCEPIN PROMOTES APOPTOSIS IN RENAL CARCINOMA CELLS BY ACTIVATING THE MKK7-JNK SIGNALING PATHWAY THROUGH INHIBITION OF CFLIPL EXPRESSION

O trabalho de Hwang e seus colaboradores em 2017 investigaram os efeitos da cordicepina em células de carcinoma renal humano, TK-10 e UO-31, com foco na

apoptose e nos mecanismos moleculares envolvidos. A metodologia incluiu a exposição das células à cordicepina em diferentes concentrações e tempos, seguida por análises de viabilidade celular, análise de microarray, ensaios de luciferase, imunofluorescência, western blot e ensaios de xenotransplante em camundongos nude.

A cordicepina inibiu o crescimento celular e induziu apoptose em células renais, sem afetar a viabilidade das células normais HEK293. A análise de microarray mostrou alteração na expressão de genes de sinalização, apoptose e resposta imune, além de inibição da ativação do NF- κ B. A cordicepina suprimiu a expressão de c-FLIPL induzida por TNF- α , ativando MKK7 e JNK, levando à apoptose via Bax e caspase-3. Em camundongos xenotransplantados, a cordicepina reduziu o crescimento tumoral, com regulação positiva de MKK7 e p-JNK e regulação negativa de c-FLIPL.

CORDYCEPIN INDUCES APOPTOSIS AND G2/M PHASE ARREST THROUGH THE ERK PATHWAYS IN ESOPHAGEAL CANCER CELLS

O artigo de Xu *et al.* (2019), investiga o potencial terapêutico da cordicepina, um composto natural derivado de ervas da medicina tradicional chinesa, no tratamento do carcinoma esofágico de células escamosas, uma forma agressiva de câncer. O trabalho dos pesquisadores é motivada pela necessidade urgente de desenvolver agentes quimioterápicos não tóxicos e eficazes contra o câncer esofágico, dada sua alta letalidade.

A metodologia do estudo inclui uma variedade de experimentos *in vitro* e *in vivo* para avaliar os efeitos da cordicepina nas células de câncer esofágico. Além disso, o estudo utilizou modelos de xenotransplante em camundongos nude para avaliar o efeito da cordicepina sobre o crescimento tumoral *in vivo*.

Os resultados do estudo demonstraram que a cordicepina inibiu significativamente a proliferação celular das linhagens de carcinoma esofágico, ECA109 e TE-1, em um padrão dose-dependente. Além disso, a cordicepina foi capaz de induzir apoptose nas células tumorais e causar a parada do ciclo celular na fase G2/M. Esses efeitos foram associados à regulação de várias proteínas envolvidas em vias de sinalização celular, especialmente a via do ERK, que desempenha um papel fundamental na proliferação celular e na apoptose.

Os resultados sugerem que a cordicepina possui potencial como agente terapêutico contra o carcinoma esofágico de células escamosas, oferecendo uma abordagem

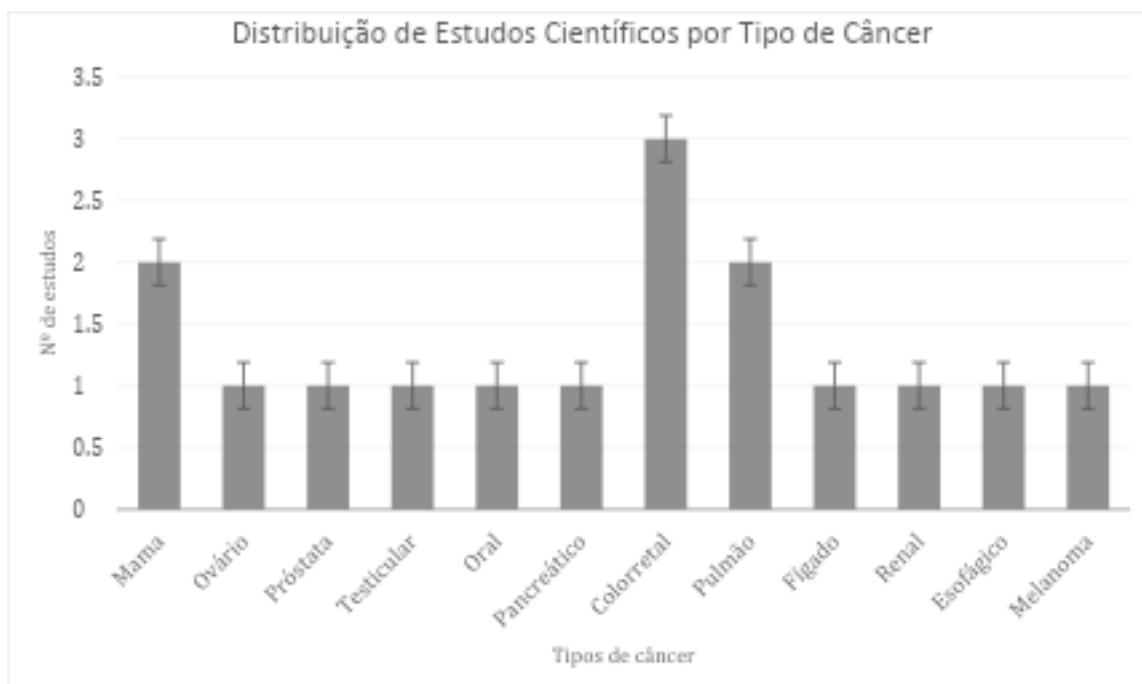
promissora para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e menos tóxicos para essa forma de câncer.

IN SILICO AND IN VITRO DESIGN OF CORDYCEPIN ENCAPSULATION IN LIPOSOMES FOR COLON CANCER TREATMENT

O artigo de Khuntawee *et al.* (2021) fornece uma análise abrangente sobre a cordicepina e seu potencial no tratamento do câncer de cólon, combinando métodos computacionais e experimentais para investigar sua eficácia e mecanismo de ação.

O estudo empregou uma abordagem, utilizando métodos computacionais e experimentais. A metodologia computacional envolveu simulações de dinâmica molecular para explorar as interações entre a cordicepina e os lipídios, fornecendo uma compreensão detalhada do processo de encapsulamento e liberação. As simulações também foram usadas para calcular o potencial de energia livre de translocação da cordicepina através da bicamada lipídica. Por outro lado, a metodologia experimental incluiu a fabricação de lipossomas encapsulados com cordicepina, seguida de testes *in vitro* para avaliar sua eficácia anti-câncer. Os resultados experimentais demonstraram que os lipossomas encapsulados com cordicepina apresentaram uma eficácia significativamente maior na inibição do crescimento das células cancerígenas do cólon HT-29 em comparação com a cordicepina livre. Isso foi evidenciado pelos testes de viabilidade celular, onde as células tratadas com os lipossomas apresentaram uma diminuição na viabilidade celular, incluindo em doses mais altas. Além disso, os lipossomas encapsulados também demonstraram induzir a apoptose das células cancerígenas.

Simulações de dinâmica molecular mostraram que a cordicepina interage com os grupos polares dos lipídios na bicamada, formando ligações de hidrogênio que a estabilizam ao redor dos grupos carbonílicos. A inclinação do anel de ribose em direção ao centro da bicamada favorece seu encapsulamento em lipossomas, promovendo liberação sustentada e permeação pela membrana sem danos.

Figura 2 - Comparativo do número de estudos em diferentes categorias de câncer

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

DISCUSSÃO

A presente revisão reúne evidências consistentes acerca do potencial antitumoral da cordicepina, destacando principalmente sua capacidade de induzir apoptose e reduzir a viabilidade celular em diferentes linhagens tumorais. Ensaio *in vitro* tem demonstrado resultados robustos, enquanto alguns estudos *in vivo* apontam para redução do crescimento tumoral sem efeitos tóxicos sistêmicos aparentes (Zhang *et al.*, 2018; Chang *et al.*, 2020; Hwang *et al.*, 2017). Esses achados fornecem uma base sólida para considerar a cordicepina como uma molécula promissora no contexto oncológico, embora ainda em estágio pré-clínico. Ensaio de viabilidade celular, detecção de apoptose e análises de expressão proteica, como por *Western blot*, demonstraram que a cordicepina regula vias de sinalização essenciais para a morte celular programada, enquanto inibe fatores pró-sobrevivência, como NF- κ B e c-FLIPL.

Um aspecto central observado nos estudos revisados é a diversidade de mecanismos moleculares atribuídos à cordicepina. Relatos incluem: interferência na síntese de RNA/mRNA e inibição da poliadenilação (Lee *et al.*, 2019); inibição de PARP e atividade seletiva em células BRCA1-deficientes (Kim H. *et al.*, 2011); modulação da via

mitocondrial com alteração da razão Bax/Bcl-2, liberação de citocromo c e ativação de caspases (Lee *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2018); aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (Lee *et al.*, 2013); ativação de JNK/p38 e integração de vias intrínseca e extrínseca (He *et al.*, 2010; Tung *et al.*, 2022); regulação negativa de mediadores inflamatórios e supressão da via AKT/NF- κ B (Cui *et al.*, 2018); participação do receptor de adenosina A3 em determinados contextos (Nakamura *et al.*, 2006); e inibição de proteínas pró-sobrevivência como c-FLIPL, associada à ativação de MKK7-JNK (Hwang *et al.*, 2017).

Essa multiplicidade de alvos e vias sugere que a cordicepina exerce efeitos pleiotrópicos, modulando diferentes processos celulares de acordo com o tipo tumoral e as condições experimentais. Por outro lado, também evidencia divergências relevantes: enquanto alguns estudos atribuem a atividade ao receptor A3, outros descrevem mecanismos independentes de receptores; enquanto determinados modelos apontam para a via mitocondrial como central, outros destacam a inibição de PARP ou o bloqueio de ERK como mais relevantes. Essas diferenças podem ser explicadas por variações no tipo celular, mais do que uma simples contradição, essa aparente disparidade pode ser a chave do potencial terapêutico da cordicepina. Sua capacidade de atuar em múltiplas vias críticas simultaneamente – uma "ação em rede" – poderia dificultar o desenvolvimento de resistência pelas células tumorais, um grande obstáculo nas terapias-alvo convencionais. Essa heterogeneidade reforça a necessidade de padronização experimental e de estudos comparativos que permitam hierarquizar os mecanismos primários em cada contexto tumoral.

Apesar dos resultados animadores, há limitações importantes nos trabalhos revisados. Primeiramente, a maior parte das evidências deriva de ensaios *in vitro*, realizados com doses e tempos de exposição muito variados, expressos em diferentes unidades (μ g/mL, μ M, mmol/L), dificultando comparações diretas entre estudos. Além disso, a pureza da cordicepina utilizada nem sempre é claramente descrita, e os métodos de extração e purificação variam consideravelmente, o que pode influenciar a reprodutibilidade dos achados. Outro ponto crítico é a diversidade de endpoints analisados (viabilidade celular, apoptose, expressão proteica, ROS, parada de ciclo), frequentemente sem padronização de controles positivos e negativos, o que limita a robustez comparativa.

No que se refere aos estudos *in vivo*, embora haja evidências de redução tumoral em modelos murinos (Zhang *et al.*, 2018; Chang *et al.*, 2020; Hwang *et al.*, 2017), esses

trabalhos geralmente envolvem amostras pequenas, nem sempre reportam parâmetros de randomização e cegamento, e oferecem informações limitadas sobre farmacocinética, toxicidade crônica e biodisponibilidade. Sabe-se que a cordicepina é rapidamente metabolizada, o que compromete sua eficácia sistêmica. Nesse sentido, a investigação de formulações alternativas, como encapsulamento em lipossomas (Khuntawee *et al.*, 2021), mostra-se um caminho promissor para contornar barreiras farmacocinéticas, mas ainda carece de validação sistemática.

Outro ponto que merece destaque é a seletividade da cordicepina. Alguns estudos relatam menor toxicidade em células não tumorais (ex.: HEK293 em Hwang *et al.*, 2017), sugerindo uma janela terapêutica favorável. No entanto, é importante frisar que linhagens como HEK293 não refletem tecidos humanos primários normais, o que exige cautela nas conclusões. Ensaios em organoides, modelos derivados de pacientes (PDX) e estudos toxicológicos em diferentes tecidos são fundamentais para confirmar essa seletividade em condições mais próximas da clínica.

Do ponto de vista translacional, dois aspectos se destacam como prioritários. O primeiro é a possibilidade de uso em contextos genéticos específicos, como em tumores BRCA1-deficientes, onde a cordicepina parece atuar de maneira semelhante aos inibidores de PARP, o que justifica explorar seu uso em terapias direcionadas ou em combinações sinérgicas com agentes que induzem dano ao DNA. O segundo é o desenvolvimento de formulações capazes de melhorar a biodisponibilidade, reduzindo a rápida degradação metabólica da molécula. Um terceiro e crucial aspecto é a necessidade premente de se estabelecer biomarcadores preditivos de resposta. Dada a pleiotropia da cordicepina, é improvável que ela seja universalmente eficaz; a identificação de assinaturas moleculares será fundamental para selecionar os pacientes com maior probabilidade de benefício. Esses avanços poderiam acelerar a transição para ensaios clínicos, que até o momento permanecem inexistentes.

Em síntese, os dados reunidos apontam para a cordicepina como um composto de amplo potencial anticâncer, com múltiplos mecanismos moleculares descritos e efeitos consistentes em modelos pré-clínicos. No entanto, a evidência disponível ainda é fragmentada e fortemente dependente de estudos *in vitro*, carecendo de validação em modelos *in vivo* robustos e, sobretudo, em ensaios clínicos. O entusiasmo gerado pelos resultados deve, portanto, ser equilibrado por uma visão crítica das lacunas existentes. Investigações futuras devem priorizar a padronização experimental, estudos

farmacocinéticos e toxicológicos detalhados, testes em modelos animais mais preditivos (ortotópicos, PDX) e a identificação de biomarcadores que permitam direcionar melhor o uso da cordicepina em contextos clínicos específicos. Apenas a partir desse esforço será possível definir com clareza o papel da cordicepina no tratamento do câncer.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão integrativa sintetizou as evidências disponíveis sobre o potencial terapêutico da cordicepina, um composto bioativo derivado de fungos do gênero *Cordyceps*, na indução de apoptose e inibição da proliferação de células tumorais. Os estudos analisados demonstraram resultados consistentes em diferentes modelos celulares e tipos de câncer, sugerindo um papel promissor da substância como agente antitumoral.

Entretanto, verificou-se que a maior parte das evidências ainda se restringe a contextos pré-clínicos, sobretudo *in vitro*, com poucos estudos *in vivo* e ausência de ensaios clínicos em humanos. Essa limitação ressalta a necessidade de investigações adicionais que aprofundem os mecanismos moleculares, explorem a eficácia em modelos animais mais complexos e avancem para estudos clínicos controlados.

Conclui-se que a cordicepina apresenta um perfil promissor para o desenvolvimento de terapias oncológicas inovadoras, especialmente devido à sua ação seletiva sobre células cancerígenas e ao potencial de menor toxicidade quando comparada a tratamentos convencionais. Ainda assim, sua aplicação clínica depende da superação de barreiras relacionadas à biodisponibilidade, padronização de formulações e validação da segurança em seres humanos. Este trabalho contribui para consolidar o conhecimento atual sobre a cordicepina no contexto do câncer e aponta direções para pesquisas futuras que possam transformar resultados experimentais em alternativas terapêuticas concretas.

REFERÊNCIAS

- CHANG, M.-M. *et al.* Anti-Cancer Effect of Cordycepin on FGF9-Induced Testicular Tumorigenesis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 21, p. 8336, 6 nov. 2020. DOI: 10.3390/ijms21218336. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/21/8336>.
- CUI, Z. Y. *et al.* Cordycepin induces apoptosis of human ovarian cancer cells by inhibiting CCL5-mediated Akt/NF- κ B signaling pathway. **Cell death discovery**, v. 4, p. 62, 23 maio 2018. DOI: 10.1038/s41420-018-0063-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29844932/>.

DAS, G. *et al.* Cordyceps spp.: A Review on Its Immune-Stimulatory and Other Biological Potentials. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 602364, 2021. DOI: 10.3389/fphar.2020.602364. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33628175/>.

DILALLA, V. *et al.* Radiotherapy side effects: integrating a survivorship clinical lens to better serve patients. **Current Oncology**, v. 27, n. 2, p. 107-112, abr. 2020. DOI: 10.3747/co.27.6233. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32489253/>.

GUERRA, M. R. *et al.* Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n. 3, p. 227-234, 2005.

HADDAWAY, N. R.; PAGE, M. J.; PRITCHARD, C. C.; MCGUINNESS, L. A. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. **Campbell Systematic Reviews**, v. 18, n. 1, e1230, 2022. DOI: 10.1002/e12.1230.

HE, W. *et al.* Cordycepin induces apoptosis by enhancing JNK and p38 kinase activity and increasing the protein expression of Bcl-2 pro-apoptotic molecules. **Journal of Zhejiang University. Science. B**, v. 11, n. 9, p. 654-660, 2010. DOI: 10.1631/jzus.B1000081. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20803769/>.

HWANG, I.-H. *et al.* Cordycepin promotes apoptosis in renal carcinoma cells by activating the MKK7-JNK signaling pathway through inhibition of c-FLIPL expression. **PloS one**, v. 12, n. 10, p. e0186489, 18 out. 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0186489. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29045468/>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Câncer. Como surge o câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer>. Acesso em: 20 jan. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Câncer. O que é câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>. Acesso em: 20 jan. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Câncer. Tipos de câncer. Câncer de ovário. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/ovario>. Acesso em: 20 jan. 2024.

KHUNTAWEE, W. *et al.* In silico and in vitro design of cordycepin encapsulation in liposomes for colon cancer treatment. **RSC Advances**, v. 11, n. 15, p. 8475-8484, 25 fev. 2021. DOI: 10.1039/d1ra00038a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35423402/>.

KIM, H. *et al.* Cordycepin blocks lung injury-associated inflammation and promotes BRCA1-deficient breast cancer cell killing by effectively inhibiting PARP. **Molecular medicine (Cambridge, Mass.)**, v. 17, n. 9-10, p. 893-900, 2011. DOI: 10.2119/molmed.2011.00032. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21607289/>.

LEE, D. *et al.* The Inhibitory Effect of Cordycepin on the Proliferation of MCF-7 Breast Cancer Cells, and its Mechanism: An Investigation Using Network Pharmacology-Based Analysis. **Biomolecules**, v. 9, n. 9, p. 414, 26 ago. 2019. DOI: 10.3390/biom9090414. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-273X/9/9/414>.

LEE, H. H. *et al.* Apoptosis induction of human prostate carcinoma cells by cordycepin through reactive oxygen species mediated mitochondrial death pathway. **International Journal of Oncology**, v. 42, n. 3, p. 1036-1044, 2013. DOI: 10.3892/ijo.2013.1762. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23292300/>.

LEWANDOWSKA, A. M. *et al.* Environmental risk factors for cancer - review paper. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 26, n. 1, p. 1-7, 2019. DOI: 10.26444/aaem/94299. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30922021/>.

LI, S.-Z. *et al.* Cordycepin induces Bax-dependent apoptosis in colorectal cancer cells. **Molecular medicine reports**, v. 19, n. 2, p. 901-908, 2018. DOI: 10.3892/mmr.2018.9717. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30535479/>.

MOHER, D. *et al.* (PRISMA Group). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, e1000097, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19621072>.

NAKAMURA, K. *et al.* Antitumor effect of cordycepin (3'-deoxyadenosine) on mouse melanoma and lung carcinoma cells involves adenosine A3 receptor stimulation. **Anticancer Research**, v. 26, n. 1A, p. 43-47, 2006.

RADHI, M. *et al.* A systematic review of the biological effects of cordycepin. **Molecules**, v. 26, n. 19, p. 5886, 2021.

SCHEIN, C. F. *et al.* Efeitos colaterais da quimioterapia em pacientes oncológicos hospitalizados. **Disciplinarum Scientia| Saúde**, v. 7, n. 1, p. 101-107, 2006.

SHAO, L.-W. *et al.* Cordycepin induces apoptosis in human liver cancer HepG2 cells through extrinsic and intrinsic signaling pathways. **Oncology letters**, v. 12, n. 2, p. 995-1000, 2016. DOI: 10.3892/ol.2016.4706. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27446383/>.

SOUZA, M. T. de; SILVA, M. D. da; CARVALHO, R. de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

TIAN, X. *et al.* Apoptosis and inhibition of proliferation of cancer cells induced by cordycepin. **Oncology letters**, v. 10, n. 2, p. 595-599, 2015.

TULI, H. S. *et al.* Apoptotic effect of cordycepin on A549 human lung cancer cell line. **Turkish Journal of Biology**, v. 39, n. 2, p. 306-311, 2015.

TULI, H. S.; SANDHU, S. S.; SHARMA, A. K. Pharmacological and therapeutic potential of *Cordyceps* with special reference to Cordycepin. **3 Biotech**, v. 4, n. 1, p. 1-14, 2014.

DOI: 10.1007/s13205-013-0121-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28324458/>.

TUNG, K.-L. et al. Cordycepin Induces Apoptosis through JNK-Mediated Caspase Activation in Human OEC-M1 Oral Cancer Cells. **Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM**, v. 2022, p. 1842363, 3 out. 2022. DOI: 10.1155/2022/1842363. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38023774/>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Cancer**. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1. Acesso em: 24 jan. 2024.

XU, J.-C. et al. Cordycepin Induces Apoptosis and G2/M Phase Arrest through the ERK Pathways in Esophageal Cancer Cells. **Journal of Cancer**, v. 10, n. 11, p. 2415-2424, 26 maio 2019. DOI: 10.7150/jca.32071. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31258746/>.

YOON, S. Y.; PARK, S. J.; PARK, Y. J. The Anticancer Properties of Cordycepin and Their Underlying Mechanisms. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 10, p. 3027, 2018.

YUE, K. et al. The genus Cordyceps: a chemical and pharmacological review. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 65, n. 4, p. 474-493, 2013.

ZHANG, Y. et al. Cordycepin induces apoptosis in human pancreatic cancer cells via the mitochondrial-mediated intrinsic pathway and suppresses tumor growth in vivo. **OncoTargets and therapy**, v. 11, p. 4479-4490, 1 ago. 2018.

