



Ação de compostos bioativos do camu-camu (*Myrciaria dubia*) em células tumorais

Action of bioactive compounds of camu-camu (*Myrciaria dubia*) in tumor cells

Samantha Xena Nunes Quadros

Doutoranda em Biotecnologia e Biodiversidade

Instituição: Universidade Federal de Roraima (UFRR)

Endereço: Av. Cap. Ene Garcês, 2413, Aeroporto, Boa Vista - RR

E-mail: samanthapediatria@gmail.com

Edvan Alves Chagas

Doutor em Fruticultura

Instituição: Embrapa Roraima

Endereço: Rodovia BR 174, Km 8, sn, RR

E-mail: edvan.chagas@embrapa.br

Carlos Alberto Nogueira-de-Almeida

Doutor em Medicina

Instituição: Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR)

Endereço: Rod. Washington Luís, s/n, Monjolinho, São Carlos - SP,

CEP: 13565-905

E-mail: dr.nogueira@me.com

Walline da Costa Silva Santos

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Roraima (UERR)

Endereço: R. Sete de Setembro, 231, Canarinho, Boa Vista - RR,

CEP: 69306-530

E-mail: walline.costa.silva@gmail.com

Edilton José de Souza Quadros

Graduado em Ciências

Instituição: Universidade Federal de Roraima (UFRR)

Endereço: Endereço: Av. Cap. Ene Garcês, 2413, Aeroporto, Boa Vista - RR

E-mail: faidancroswer@gmail.com

RESUMO

O fruto de origem amazônica camu-camu (*Myrciaria dubia*) é rico em compostos fenólicos e outros bioativos que contribuem para a saúde de seres humanos. O camu-camu, apesar de ainda pouco explorado no tratamento de doenças, apresenta grande potencialidade de utilização na prevenção e combate a diversas condições crônico-degenerativas, como obesidade, dislipidemia, diabetes e, inclusive, diferentes tipos de cânceres. Alguns trabalhos com análises químicas e bioquímicas e outros estudos *in vitro* com a *Myrciaria dubia*



têm apontado atividade citotóxica contra neoplasias malignas de diversas linhagens, bem como ações de proteção e reparação de dano de DNA celular. Substâncias encontradas em quantidades significativas no fruto, tais como quercetina, cianidina-3-glicose, resveratrol, ácido ferúlico e epicatequina podem estar envolvidas nesses benefícios. Essa revisão tem como objetivo fazer uma exposição das ações citotóxica e reparadora de DNA do extrato de camu-camu relatados na literatura com diferentes células tumorais.

Palavras-chave: camu-camu, antitumoral, citotóxico, reparação de DNA.

ABSTRACT

The fruit of Amazonian origin camu-camu (*Myrciaria dubia*) is rich in phenolic compounds and other bioactives that contribute to the health of human beings. Camu-camu, although still little explored in the treatment of diseases, has great potential for use in preventing and combating various chronic-degenerative conditions, such as obesity, dyslipidemia, diabetes and even different types of cancer. Some work with chemical and biochemical analyzes and other in vitro studies with *Myrciaria dubia* have shown cytotoxic activity against malignant neoplasms of different lineages, as well as protective actions and repair of cellular DNA damage. Substances found in significant quantities in the fruit, such as quercetin, cyanidin-3-glucose, resveratrol, ferulic acid and epicatechin may be involved in these benefits. This review aims to present the cytotoxic and DNA repair actions of camu-camu extract reported in the literature with different tumor cells.

Keywords: camu-camu, antitumor, cytotoxic, DNA repair.

1 INTRODUÇÃO

O organismo tem mecanismos inatos responsáveis pela reparação de dano celular. Eventualmente, diante da impossibilidade de correção de alguns desses danos, a célula é induzida à apoptose (capacidade da célula de se autodestruir em caso de erro de replicação ou anomalia celular). Em células tumorais, geralmente ocorre alteração nesses mecanismos naturais de reparo e, conseqüentemente, divisão desordenada (Nenclares; Harrington, 2020). Mutações ocorridas no DNA geram alterações na expressão gênica. Os erros de expressão de genes são alguns dos principais fatores na determinação de neoplasias malignas (Yves et al, 2017). Isso ocorre porque essas mutações genéticas podem gerar a ativação de oncogenes, bem como a inativação dos genes supressores tumorais (Soto, 2004). Os oncogenes ativados podem levar



a aumento da expressão de receptores e proteínas associadas à proliferação celular. Por outro lado, a inativação de genes supressores tumorais, como o gene p53, leva à perda do controle de parada do ciclo celular quando ocorre, por exemplo, dano extenso ao DNA sem posterior apoptose. Considera-se essa perda de estímulo à apoptose um dos principais processos apontados na formação de neoplasias malignas (Katzenwadel, 2015; Soto, 2004).

Pesquisas sobre as atividades antineoplásicas de produtos naturais, sobretudo com efeito citotóxico indutor de apoptose sobre cânceres através da ação de extratos de plantas amazônicas, têm se mostrado promissoras (Ozi *et al*, 2011). O camu-camu (*Myrciaria dubia*) é uma planta frutífera amplamente distribuída na Floresta Amazônica, pertencente à família Myrtaceae, caracterizada pelas altas concentrações de vitamina C ($7,36\text{g}\cdot 100\text{g}^{-1}$) na polpa (Chagas *et al*, 2015). Do ponto de vista da ação antineoplásica, estudos mostram que o camu-camu possui propriedades antígeno-tóxicas e anti-inflamatórias

(Fidelis *et al.*, 2020), possui ação de prevenção de danos cromossômicos no DNA (Carmo *et al.*, 2019) e até mesmo pode favorecer apoptose de células tumorais (Silva *et al.*, 2018).

Neste contexto, tem-se como objetivo com a presente revisão fazer uma exposição das ações citotóxica e reparadora de DNA do extrato de camu-camu relatados na literatura com diferentes células tumorais.

2 REVISÃO

O estudo de revisão de literatura foi realizado com auxílio das bases PubMed, Elsevier, SciELO e Medline. Os descritores usados para a obtenção dos artigos foram: “camu-camu”, or “*Myrciaria dubia*”, and “antitumoral” or “citotóxico” or “citotóxic” or “reparação de DNA”. Foram avaliados trabalhos em português, inglês e espanhol e publicações dos últimos vinte anos sobre o tema.

2.1 CAMU-CAMU – PROPRIEDADES CONTRA DOENÇAS

A diversidade da Amazônia brasileira abriga aproximadamente cerca de dois milhões de espécies, sendo que, destas, uma minoria foi identificada e



corretamente catalogada. A biodiversidade brasileira tem grande potencial para o desenvolvimento de novos produtos, especialmente medicinais (Turch; Morais, 2017; Silva *et al.*, 2012)

Um dos frutos amazônicos tidos como nutracêutico, apontado por suas diversas propriedades para a regressão de doenças, é o camu-camu ou caçari. Tanto a casca

quanto a polpa, nas concentrações de 146,94 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ e 167,67 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, respectivamente, apresentam ação antidano oxidativo significativo, verificada por meio da atenuação do radical livre 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH) e determinação do IC50 antioxidante da *M. dubia*. O IC50 é definido como a concentração da substância que produz inibição de 50% de dano oxidativo (Solis *et al.*, 2009). Essa fruta apresenta alta capacidade antioxidante especialmente em virtude do alto teor do ácido ascórbico e compostos fenólicos, principalmente o fruto maduro, muito rico em Vitamina C. O suco produzido pelas frutas maduras, possui coloração vermelho-rosada, devido às antocianinas, um ótimo antioxidante (Chagas *et al.*, 2015).

O camu-camu é um fruto encontrado principalmente no Brasil e em países vizinhos que fazem parte da Amazônia. Variações do solo, condições climáticas e outros fatores contribuem para diferentes perfis na composição nutricional do camu-camu observados de região para região. Em estudo brasileiro, demonstrou-se que frutos de Roraima, mais precisamente do baixo Rio Branco, têm índices elevados de vitamina C (Chagas *et al.*, 2015).

Estudos evidenciam que polpa, sementes e casca de camu-camu podem estar associadas a efeitos protetores contra doenças e algumas complicações destas, principalmente através de suas atividades como antioxidante, anti-inflamatório e efeitos antidano no DNA, além de ações antiobesidade, ação hipolipidêmica, anti-hipertensiva, antidiabéticas e antineoplásicas (Serrano *et al.*, 2018; Avila-Sosa *et al.*, 2019).



2.2 CAMU-CAMU – PROPRIEDADE ANTITUMORAL

Vários tipos de neoplasias malignas com alta prevalência em alguns grupos, como os cânceres de mama, pulmão, cólon retal, ovário e próstata têm a inibição da apoptose fortemente envolvida no processo etiológico. Estima-se que aproximadamente 27 genes e suas mutações estão relacionados nesse processo (Dickens; Ahmed, 2018). Assim, descontrole do ciclo celular, divisão descontrolada e problemas na indução da apoptose nas células estão associados ao surgimento de tumores malignos (Gunadharini *et al*, 2011). Diversas substâncias presentes na *Myrciaria dubia* apresentam efeito pró-apoptótico, tais como a quercetina e a cianidina-3-glicose (Ayash *et al*, 2014; Hosseini *et al*, 2017).

O Efeito pró apoptótico do extrato de camu-camu quando colocado em exposição com células tumorais *in vitro*, foi observado por diversos autores e o efeito citotóxico foi demonstrado apenas em células tumorais (com dano no DNA), na qual a via JNK pôde ser ativada resultando em apoptose e morte celular do tumor (Moloney; Cotter, 2018; Carmo *et al.*, 2019). Estudo *in vitro*, observou que, diante da colocação do extrato hidroalcolico de semente do camu-camu em contato com quatro células cancerosas de diferentes linhagens (GI 50 = 7,49 μ g GAE.mL⁻¹ A549; 13,3 μ g GAE.mL⁻¹ Caco-2; 15,57 μ g GAE.mL⁻¹ HepG2 e 14,89 μ g GAE.mLHCT8⁻¹), ocorreu inibição da replicação nessas células neoplásicas sem efeitos citotóxicos contra células normais (GI 50 IMR90> 43,2 μ g GAE.mL⁻¹) (Carmo *et al.*, 2019). Também foi observado efeito citotóxico *in vitro* do camu-camu sobre células tumorais de pulmão (adenocarcinoma) de linhagens A549 e IMR90 (fibroblasto de pulmão humano); adenocarcinoma colorretal linhagem Caco-2, em células de hepatocarcinoma humano (HepG2) e carcinoma do cólon (HCT8), verificando-se menor viabilidade desses tumores após 48h de interação com ao extrato de sementes de camu-camu com concentrações de 100–900 μ g.mL⁻¹ (Santos *et al.*, 2018; Fidelis *et al.*, 2020). Outros autores também descreveram a atividade citotóxica do camu-camu em tumores (principalmente da linhagem IMR90); nesses estudos nenhum dos extratos testados exerceu toxicidade em relação às células IMR90 normais



(sem erros de DNA), apontando sua segurança em relação a células sem anormalidade (Fidelis *et al.*, 2020; Bayele; Debnam; Srai; 2015; Azevedo *et al.*, 2019).

Também foi evidenciado efeito citotóxico em células leucêmicas das linhagens (THP1) e (K562) com efeito indutor de apoptose em células com replicação anômala comumente ocasionados por falha nos mecanismos e genes de reparação e indução de morte celular. Avalia-se, portanto, que o uso de extrato hidroalcolico liofilizado da polpa de camu-camu possa proporcionar melhorias e alternativas ao tratamento atualmente tão agressivo desses tipos de leucemias (Silva, 2018).

Em outros estudos, outros compostos do camu-camu foram apontados em efeitos citotóxicos na célula neoplásica: a castalagina é um polifenol abundante no Camu-Camu e essa substância foi relacionada à ação anticancerígena dependente da microbiota, segundo estudos realizados em camundongos com diferentes tipos de câncer. Isso ocorre devido à capacidade da castalagina em promover mudança na composição do microbioma estimulando mecanismos de ação antitumoral. Também se evidenciou que o camu-camu, quando associado ao anticorpo monoclonal α PD-1, apresenta resultados satisfatórios de resposta antitumoral em células cancerígenas nesse camundongos (Messaoudene *et al.*, 2022; Willemann *et al.*, 2020; García-Chacón *et al.*, 2023). A castalagina e vescalagina foram apontadas como principais componentes antioxidantes de sementes de camu-camu, verificando-se atividade antioxidante, antiproliferativa e citotóxica também em outras células cancerígenas como A549 E HCT8 (Fidelis *et al.*, 2020).

Por outro lado, o efeito citoprotetor da *Myrciaria dubia* (camu-camu) também tem sido observado em diversos estudos. Os compostos fenólicos do camu-camu como quercetina, resveratrol e ácido ferúlico têm potencial citoprotetor, ativando mecanismos de restauração de genes que sofrem agressões por estresse oxidativo, principalmente por ações do TNF-alfa nas células, atenuando esses danos ao DNA (Bayele; Debnam; Srai; 2015). Evidencia-se que ocorre inibição de danos cromossômicos através das



atividades antioxidantes dos compostos bioativos do camu-camu. Essas substâncias presentes no camu-camu (caçari) ativam fatores de transcrição que regulam genes citoprotetores (Fidelis *et al.*, 2020; Bayele *et al.*, 2015).

O Efeito citoprotetor do extrato do camu-camu também tem sido estudado em relação aos efeitos antioxidantes reparadores de dano diante das agressões do tratamento quimioterápico. Uma grande preocupação no meio refere-se às fortes reações adversas e agressões ao indivíduo com tratamento quimioterápico. Em relação ao efeito protetor e reparador para as medicações anticâncer, o camu-camu também tem mostrado resultados satisfatórios (Dickens; Ahmed, 2018; Azevedo *et al.*, 2020). Em relação a uma droga utilizada no tratamento de vários tipos de cânceres, a doxorrubicina, utilizada para tratar neoplasias como carcinoma da mama, pulmão, bexiga, tireoide e ovariano, observou que os extratos de caçari (camu-camu) maduro exerceram significativa proteção contra implicações adversas da doxorrubicina e efeitos antioxidantes e protetores contra as reações adversas da 1,2-dimetil-hidrazina em todos os sistemas testados (fígado, medula óssea e intestino), para três concentrações de extrato de camu-camu (17, 85 e 170 mg por kg de peso corporal) (Azevedo *et al.*, 2020).

O camu-camu também apresenta efeito protetor para lesões em células saudáveis pela droga antitumoral cisplatina, também muito utilizada na quimioterapia para diversos tipos de cânceres. O extrato de *M. dúbia* diminuiu 37% das quebras cromossômicas provocadas pela cisplatina, sugerindo seu potencial antimutagênico, protetor contra danos no DNA. Esse efeito foi atribuído a bioativos do camu-camu como epicatequina e castalagina, devido a relevante ação antioxidantes e citoprotetora dessas substâncias presentes no fruto (Dickens; Ahmed, 2018; Carmo *et al.*, 2019)

O potencial de reparo e proteção do DNA do camu-camu também vem sendo analisado quanto aos efeitos de malignidade provocados pelo uso abusivo de álcool. O etanol promove danos ao DNA devido ao acetaldeído, um dos metabólitos da substância alcoólica que estimula danos oxidativos, ligações cruzadas e outros erros, o que conseqüentemente torna o etanol uma substância



com alto grau de genotoxicidade, podendo proporcionar mutagênese e carcinogênese. O camu-camu possui ação antígenotóxica e antimutagênica promovendo proteção ao DNA de mutações induzidas pelo excesso de etanol, podendo estar associada aos componentes fitoquímicos antioxidantes como por exemplo o ácido ascórbico e antocianinas (Silva *et al.*, 2019).

O processo de carcinogênese igualmente foi inibido em estudos com células tumorais de câncer de pulmão através de extratos de sementes de camu-camu, sem eventos citotóxicos em células normais, e potencializou a inibição da oxidação da lipoproteína de baixa densidade - LDL e a liberação do fator de necrose tumoral alfa além de reduzir a ativação do fator nuclear *kappa B*. Portanto, o mecanismo antioxidante do camu-camu atua na proliferação celular em processos mutagênicos, uma vez que este mecanismo está relacionado com seus compostos como metilvescalagina, ácido elágico e proantocianidina A2 (Machado *et al.*, 2022).

Também em relação ao efeito protetor contra dano do camu-camu, já foram avaliadas as atividades antioxidante, antielastase, anticolagenase e fotoprotetora in vitro de tara (*Caesalpinia spinosa*) e do camu-camu (*Myrciaria dúbia*), concluiu-se que o extrato hidroalcoólico do camu-camu adicionalmente exerce também um bom efeito fotoprotetor in vitro contra a radiação UV-B. Em estudo-relato, o camu-camu apresentou efeito protetor contra os raios UV-B de até 43,6%. A radiação UV pode causar resposta inflamatória da pele, danos ao DNA, fotoenvelhecimento e fotocarcinogênese (Doroteu *et al.*, 2012).

Verifica-se, portanto, que a variedade de bioativos da *Myrciaria dubia*, de acordo com cada tipo celular, concentração do extrato, perfil bioquímico, ou dano celular, leva a atividades citoprotetoras ou citotóxicas (Machado *et al.*, 2022).

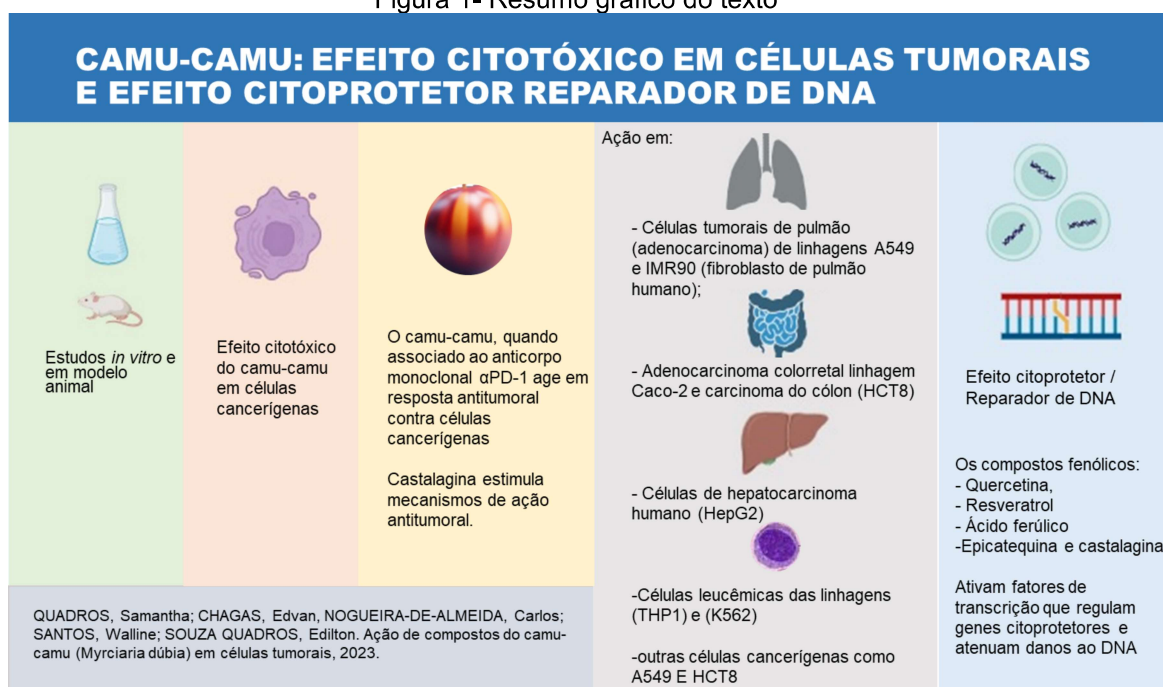
3 CONCLUSÕES

O extrato de camu-camu apresenta grande quantidade de compostos bioativos, com significativa ação anti-inflamatória, antioxidante e citoprotetora, bem como ações citotóxicas indutoras de apoptose em células com lesões irreversíveis de DNA celular em diversas linhagens. A desregulação no ciclo



celular e falhas no processo de autodestruição e replicação anormal da célula estão fortemente associadas ao processo de formação tumoral. Desta forma, é de extrema importância ampliar o desenvolvimento de novas terapias a partir de novos saberes nessa área de conhecimento, explorando potenciais terapêuticas com produtos da Amazônia, como o camu-camu.

Figura 1- Resumo gráfico do texto



Fonte: Elaboração própria (2023).



REFERÊNCIAS

Avila-Sosa, R. *et al.* Antioxidant Properties of Amazonian Fruits: A Mini Review of In Vivo and In Vitro Studies. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. v.2019, fev. 2019. Available in:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30911350/>>. Access at: 22 mai 2023.

Ayesh BM, Abed AA, Faris DM. In vitro inhibition of human leukemia THP-1 cells by *Origanum syriacum* L. and *Thymus vulgaris* L. extracts. **BMC Res Notes**. v.7, n.1,p. 612 - 617, sep. 2014. Available in:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25194985/>>. Access at: 14 out 2022.

Azevedo, L; *et al.* Camu-camu (*Myrciaria dubia*) from commercial cultivation has higher levels of bioactive compounds than native cultivation (Amazon Forest) and presents antimutagenic effects in vivo. **Journal of the science of food and agriculture**, v.99, n.2, p.624-631, Jan 2019. Available in:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29952005/>>. Access at: 12 nov 2022.

Bayele, H. K.; Debnam E. S; Srai,K. S. Nrf2 transcriptional derepression from Keap1 by dietary polyphenols. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. v. 469, n. 3, p. 521-528, Jan 2016. Available in:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26655811/>>. Access at: 13 nov 2022

Chagas, E.A.; *et al.* Intraspecific variability of camu-camu fruit in native populations of northern Amazonia. **Crop Breeding and Applied Biotechnology**, v. 15, n. 4, p. 265 - 271, Dec. 2015. Available in:<<https://www.scielo.br/j/cbab/a/ZvMRqd43Nj8ntcZ65J8DNxP/>>. Access at: 10 jan 2023

Carmo, M. A.V; et at. Hydroalcoholic *Myrciaria dubia* (camu-camu) seed extracts prevent chromosome damage and act as antioxidant and cytotoxic agents. **Food Research International**, v. 125, n. 10, p. 85 - 92, jul. 2019. Available in:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31554128/>>. Access at: 22 mai 2023.

Dickens E.;Ahmed S. Principles of cancer treatment by chemotherapy. **Surgery (Oxford)**, v. 36, n. 3, p. 134 - 138, March. 2018. Available in:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0263931917302673>> . Access at: Access at: 13 nov 2022.

Doroteo, V. H.; *et al.* Compuestos fenólicos y actividades antioxidante, antielastasa, anticlagenasa y fotoprotectora in vitro de *Myrciaria dubia* (camu camu) y *Caesalpinia spinosa* (tara). **Rev Sociedad Quím. Perú**. Lima, v. 78, n. 4, p. 254 - 263, Oct. 2012. Available in:<http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1810-634X2012000400005&script=sci_abstract>. Access at: 15 fev 2023.

Fidelis M; *et al.* Camu-camu seed (*Myrciaria dubia*) – From side stream to an antioxidant, antihyperglycemic, antiproliferative, antimicrobial, antihemolytic, anti-inflammatory, and antihypertensive ingredient. **Food chemistry**, v. 310, n.1



, p. 125 - 909, Apr. 2020. Available in:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814619320473?via%3Dihub>>. Access at: Access at: 15 fev 2023.

García-Chacón, J. M.; Marín-Loaiza, J. C.; Osorio, C. Camu Camu (*Myrciaria dubia* (Kunth) McVaugh): An Amazonian Fruit with Biofunctional Properties—A Review. **American Chemical Society - ACS Ômega**. V. 8, n. 6, p. 5169 - 5183, Feb. 2023. Available in:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9933082/>>. Access at:18.sep.2023.

Gunadharini DN; *et al.* Induction of apoptosis and inhibition of PI3K/Akt pathway in PC-3 and LNCaP prostate cancer cells by ethanolic neem leaf extract. **J Ethnopharmacol**, v. 134, n. 3, p. 644–50, Apr. 2011. Available in:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21277364/>>. Access at: Access at: 15 fev 2023.

Hosseini MM; *et al.* Cytotoxic and Apoptogenic Effects of Cyanidin-3-Glucoside on the Glioblastoma Cell Line. **World Neurosurg**. v. 108, n.1 , p. 94 – 100, Dec. 2017. Available in:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878875017314341?via%3Dihub>>. Access at: 18.sep.2023.

Katzenwadel A, Wolf P. Androgen deprivation of prostate cancer: Leading to a therapeutic dead end. **Cancer Lett**, v. 367, n. 1, p. 12–17, Oct. 2015. Available in:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26185001/>>. Access at: 18.ago.2023.

Machado, A. P. da F.; *et al.* Antiproliferative effects and main molecular mechanisms of Brazilian native fruits and their by-products on lung cancer. **Food Research International**. Part A, v. 162, n.1 , p. 111 - 953, Dec. 2022. Available in:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0963996922010110>> . Access at: 20.sep.2023.

Messaoudene M.;*et al.* A Natural Polyphenol Exerts Antitumor Activity and Circumvents Anti-PD-1 Resistance through Effects on the Gut Microbiota. **Cancer Discov**. v. 12, n. 4, p. 1070 - 1087, Apr. 2022. Available in:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35031549/#:~:text=Significance%3A%20The%20polyphenol%20castalagin%20isolated,of%20anti%2DPD%2D1.>>>. Access at: 19.sep.2023.

Moloney, J. N., Cotter, T. G. ROS signalling in the biology of cancer. **Seminars in Cell and Developmental Biology**. v. 80, n. 34, p. 50 – 64, Aug. 2018. Available in:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28587975/>>. Access at 2 mai 2023.

Nenclares, P.; Harrington KJ. The biology of cancer. **Elsevier Ltda**. vol. 48, n. 2, p. 67 - 72. feb 2020. Available in:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1357303919302877>> . Access at 12 nov 2022.



Ozi, J. M; *et al.* In vitro cytotoxic effects of Brazilian plant extracts on squamous cell carcinoma of the oral cavity. **Braz Oral Res**, v. 25, n. 6, p. 519 – 525, Nov-Dec. 2011. Available in:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22147232/>>. Access at 18.sep.2023.

Santos, J. S.; *et al.* Optimized *Camellia sinensis* var. *sinensis*, *Ilex paraguariensis*, and *Aspalathus linearis* blend presents high antioxidant and antiproliferative activities in a beverage model. **Food Chemistry**. v. 254, n. 1, p. 348 – 358, July. 2018. Available in:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814618302474>>. Access at 2 mai 2023.

Serrano, A.; Ros, G.; Nieto, G. Bioactive Compounds and Extracts from Traditional Herbs and Their Potential Anti-Inflammatory Health Effects. **Medicines (Basel)**, v. 5, n. 3, p. 76 - 84, Jul. 2018. Available in:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30012980/>>. Access at 2 mai 2023.

Silva, F. C. Da; *et al.* Antigenotoxic effect of acute, subacute and chronic treatments with Amazonian camu-camu (*Myrciaria dubia*) juice on mice blood cells. **Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association** v. 50, n. 7, p. 2275 - 2281, Jul. 2012. Available in:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22542553/>>. Access at: 20.sep.2023.

Silva, F. C. Da; *et al.* Antigenotoxic and antimutagenic effects of *Myrciaria dubia* juice in mice submitted to ethanol 28-day treatment. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, v. 82, n. 17, p. 956 - 968, Sep 2019. Available in:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570063/>>. Access at: 19.sep.2023.

Silva, J. T. Da. **O Efeito antitumoral do extrato hidroalcóolico do fruto da *Myrciaria dubia* McVaugh (camu-camu)**. 2018. 35f. Dissertação (Mestrado em Ciências e Inovação Tecnológica) - Universidade Federal do Acre, Pós-graduação em Ciência, Inovação e Tecnologia para a Amazônia, Rio Branco - AC, 2018. Disponível em: <<http://www2.ufac.br/cita/dissertacoes/2018/jeffeteixeira-da-silva.pdf>>. Acesso em: 22 mai 2023.

Solis VS; *et al.* Antioxidant activity from pulp , cáscara y semilla del fruto del camu camu (*Myrciaria dubia* H.B.K.). **Rev Soc Quím. Perú**. Lima, v. 75, n. 3, p. 293 - 299, jul. 2009. Available in:<http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2009000300003>. Access at 2 jul 2023.

Soto AM; Sonnenschein C. The somatic mutation theory of cancer: Growing problems with the paradigm? **BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology**, v.26, n. 10, p. 1097 – 1107, Oct. 2004. Available in:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15382143/>>. Access at 20.sep.2023.



Turch, L. M.; Morais, J. M. **Políticas de apoio à inovação tecnológica no brasil avanços recentes, limitações e propostas de ações**. Brasília, Ipea, 2017. Disponível em: <<https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8125/1/Pol%C3%ADticas%20de%20apoio%20%C3%A0%20inova%C3%A7%C3%A3o%20tecnol%C3%B3gica%20no%20Brasil.pdf>>. Acesso em: 2 mai 2023.

Willemann, J. R.; *et al.* Response surface optimization of phenolic compounds extraction from camu-camu (*Myrciaria dubia*) seed coat based on chemical properties and bioactivity. **Journal of Food Science**. v. 85, n. 8 , p. 2358-2367, jul. 2020. Available in: <<https://ift.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1750-3841.15327>>. Access at: 18.set.2023.

Yves I.; *et al.* Electroanalytical tools for antioxidant evaluation of red fruits dry extracts. **Food Chemistry**, v. 217, n 1, p. 326 – 331, Feb. 2017. Available in: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030881461631322X>> . Access at 2 mai 2023.