

INTERAÇÕES ENTRE A CANTAXANTINA E COMPONENTES CELULARES: POSSÍVEIS MECANISMOS TOXICOLÓGICOS

Marina Matos Souto¹

Geani de Oliveira Marins²

Juliana Tomaz Pacheco Latini³

Kátia Calvi Lenzi de Almeida⁴

Saúde, Segurança e Meio Ambiente

RESUMO

A cantaxantina é uma xantofila polar largamente utilizada na indústria alimentícia e cosmética por suas propriedades de pigmentação. Sua ingestão está relacionada a retinopatia em humanos e danos hepáticos em animais. Pouco se sabe sobre os mecanismos de toxicidade da cantaxantina. Objetivo: Objetiva-se com esse estudo elaborar hipóteses sobre os mecanismos toxicológicos da cantaxantina. Metodologia: Foi realizada busca na base de dados Pubmed, utilizando os termos “canthaxanthin toxicity”, “canthaxanthin lesions” e “canthaxanthin damage”, dos 69 resultados gerados, 12 foram selecionados. Além disso, dados do presente grupo de estudo foram incluídos. Principais Resultados: O potencial tóxico da cantaxantina está relacionado ao seu transporte mediado por RBPs. A partir da análise de motivos da RBPII foram identificados sítios de ligação para diversas proteínas celulares, tais interações podem permitir o acesso do carotenoide a componentes celulares e modificações dos mesmos. A indução e inibição de algumas enzimas hepáticas pode resultar em danos, principalmente ao tecido hepático. A integração da cantaxantina às membranas biológicas resulta em modificações na espessura, fluidez e permeabilidade das mesmas. Principais conclusões: os mecanismos toxicológicos da cantaxantina resultam de suas propriedades químicas, as quais permitem sua interação e modificação de componentes celulares.

Palavras-chave: Cantaxantina; Toxicidade; RBPII; Membranas biológicas.

INTRODUÇÃO

A cantaxantina é um carotenoide lipossolúvel do grupo xantofila, com potente atividade antioxidante e imunomoduladora, cuja molécula é composta por uma cadeia polieno, contendo anéis β -ionona ligados a grupos cetona e carbonila nas extremidades. Ocorre naturalmente como pigmento em bactérias, fungos e algas. Pode ser sintetizada industrialmente como corante, possuindo grande relevância econômica e sendo amplamente utilizado como aditivo nas indústrias alimentícia e cosmética; com destaque para sua utilização na ração de salmão e truta criados em cativeiro por sua capacidade de conferir a coloração alaranjada característica do pescado selvagem - o qual obtém sua coloração por dieta rica em crustáceos. Tal efeito é resultante de sua incorporação ao tecido muscular, possibilitada por meio da ligação ao complexo actinmiosina (Dudus, 2017; Mathews, 2005; Esatbeyouglu e Rimbach, 2016).

Seu consumo em altas doses está relacionado a alguns riscos para a saúde, existindo relatos de retinopatia e anemia aplásica em humanos consumidores do pigmento em pílulas de

autobronzeamento e lesões hepáticas em murinos. A retinopatia é caracterizada por deposição de cristais amarelados na camada interna da retina, especificamente ao redor da papila e mácula lútea (Dudus, 2017; Daicker et al, 1987; Challiol et al, 2018; Sujak, 2009, 2012; Dettoraki e Moschos, 2016). No Brasil a utilização da cantaxantina como aditivo alimentício é regulamentada desde 1998, porém no regulamento não existe referência a dose limite (Dudus, 2017).

O potencial tóxico da cantaxantina é reconhecido mas pouco entende-se sobre seus mecanismos moleculares de toxicidade. A produção científica sobre o tema é escassa, a despeito da franca expansão do consumo de alimentos contendo este carotenoide.

Objetiva-se com esse trabalho elaborar hipóteses sobre os mecanismos toxicológicos da cantaxantina a partir de dados da literatura científica.

METODOLOGIA

O presente estudo foi construído a partir de revisão da literatura abordando os possíveis mecanismos toxicológicos da cantaxantina. Foi realizada em maio de 2018 uma busca eletrônica na base de dados Pubmed, escolhida pela amplitude e qualidade do conteúdo. Os termos de busca utilizados em inglês foram: “canthaxanthin toxicity”, “canthaxanthin lesions” e “canthaxanthin damage”. Devido à escassez de produções científicas sobre o tema não ocorreu exclusão de artigos baseada em critérios como data e tipo de estudo, sendo o critério de inclusão a adequação ao tema do estudo. Além dos dados selecionados na revisão de literatura, também foram utilizados os resultados publicados em produção prévia do presente grupo de pesquisa. A partir da seleção e análise de dados, foram elaboradas hipóteses para os mecanismos moleculares da toxicidade da cantaxantina.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca resultou em 69 resultados, dos quais foram selecionados 12, que melhor se adequaram a temática do presente estudo. Os trabalhos compreendiam informações sobre os processos de digestão e absorção, transporte plasmático, deposição em tecidos, integração a membranas lipídicas e inibição de enzimas hepáticas pela cantaxantina. A partir de tais dados, torna-se possível traçar hipóteses relacionadas à possível toxicidade do pigmento.

Os animais são incapazes de sintetizar carotenoides. Estes provêm da dieta, sendo que a cantaxantina pode ser obtida na carne de pescados: salmão ou truta salmonada. Sua digestão

a partir da emulsificação e hidrólise por lipases resulta em desincorporação do quimo e inclusão em micelas mistas, as quais possibilitam o acesso a superfície dos enterócitos. A absorção ocorre por difusão passiva ou a partir de receptores no revestimento epitelial do intestino delgado. A cantaxantina é disponibilizada a circulação por quilomícrons, obtendo assim acesso aos tecidos periféricos (Chitchumroonchokchai e Failla, 2016; Esatbeyouglu e Rimbach, 2016; Sujak, 2009). Estudos a respeito da absorção da cantaxantina evidenciaram otimização deste processo quando o composto é ingerido em associação com lipídeos; logo pode-se postular que a carne do pescado criada em cativeiro, rica em gorduras saturadas, promove maiores concentrações corpóreas do corante (Esatbeyouglu e Rimbach, 2016).

O transporte plasmático da cantaxantina pode ser mediado por lipoproteínas, tais como LDL e HDL (Esatbeyouglu e Rimbach, 2016; Matthews et al. 2006). Devido ao caráter insolúvel e quimicamente instável do carotenoide, outros autores indicam a necessidade de proteínas específicas para tal transporte; que atuam solubilizando e protegendo a molécula. Atuam nessa função a Proteína de Ligação ao Retinol (RBP) plasmática e a Proteína de Ligação Celular de Retinol (RBP II) citoplasmática (Menozzi, Poverini e Berni, 2018; Dudus, 2017). Os prováveis sítios de depósito são a retina, fígado, rins, pulmões, pele e tecido adiposo; sendo o acúmulo nos tecidos retinal, hepático e renal associado a lesões em estudos com modelos animais (Dudus, 2017; Esatbeyouglu e Rimbach, 2016).

Dudus (2017) postula sobre o papel das RBP na toxicidade da cantaxantina. Essas proteínas receptoras têm capacidade de ligação a componentes celulares, logo sua atividade de transporte da cantaxantina e mediação das interações intermoleculares da mesma pode resultar em alterações celulares. A análise de motifs – pequenos domínios proteicos que medeiam as interações proteína-proteína – da RBP II humana, de murinos e do salmão pela ferramenta Eukaryotic Linear Motif (ELM) detectou vários que interagem com proteínas de clivagem, proteínas ligadoras, adaptadoras, de fosforilação, dentre outras; podendo implicar na participação da cantaxantina em alterações subletais e letais (Dudus, 2017).

A metabolização do carotenoide ocorre principalmente no fígado; sendo que Jewell e O'Brien (1999) demonstraram potente indução de enzimas do citocromo P450 1A1, 1A2, 2B1/2, 1A1/2, 2B1/2 e 3A nos tecidos hepático, renal e pulmonar. Zheng et al. (2013) demonstraram inibição reversível das enzimas hepáticas de fase I CYP2C19 e de fase II UGT1A1 e UGT1A3 - em ambos os casos a inibição é moderada e dose-dependente. Sendo o fígado um sítio preferencial de acúmulo, a possibilidade de danos aos hepatócitos não pode ser excluída (Jewell e O'Brien, 1999; Zheng et al., 2013).

Em estudos a partir da espectroscopia de fluorescência e métodos de simulação molecular, Jia et al. (2017) comprovaram o potencial da cantaxantina de interagir com a albumina sérica humana (HSA) - via ligações de hidrogênio e de Van der Waals - e modificar a estrutura secundária da mesma. Considerando o importante papel de transporte da HSA, modificações induzidas pela cantaxantina podem resultar em prejuízos funcionais, sendo a mesma lógica utilizada para outros aditivos sintéticos (Jia et al., 2017).

Os dados mais expressivos em relação a toxicidade da cantaxantina indicam que esta resulta da integração e modificação de membranas biológicas. A cantaxantina geralmente se integra à membrana em orientação vertical, de modo que suas regiões polares e apolares coincidam com as dos fosfolípidos. A ligação entre a cadeia polieno e as cadeias alquil dos fosfolípidos se dá por interações de Van der Waals e favorecem a conformação estendida dos fosfolípidos, aumentando a espessura do core hidrofóbico da membrana (Gruszecki e Strzalka, 2005).

As porções polares se unem por ligações de hidrogênio entre os grupos cetona da cantaxantina e o grupo carbonila da cabeça polar dos fosfolípidos, resultando em imobilização dos grupos fosfato que pode resultar em agregação de vesículas. São notadas alterações das propriedades térmicas da membrana resultando em maior fluidez e a permeabilidade da membrana a solutos polares é reduzida (Sujak 2009, 2012).

Nos casos de retinopatia, o dano aos capilares retiniais pode ser resultante de alterações da membrana endotelial pela deposição da cantaxantina. Considerando que fígado e rins também são órgãos altamente vascularizados, a deposição de cantaxantina em seu endotélio e potencial desestabilização da membrana podem resultar em edema, hemorragia e necrose; alterações notadas na análise histológica de órgãos de murinos com dieta rica em cantaxantina (Dudus, 2017).

CONCLUSÕES

Os mecanismos moleculares de toxicidade da cantaxantina provêm de suas propriedades de interação e modificação de proteínas celulares; processo que pode ser mediado por moléculas de transporte, como é o caso das RBPs. A alta lipossolubilidade e o caráter anfipático da molécula resultam na capacidade de integração e modificação das propriedades das membranas biológicas. Além disso prováveis danos metabólicos por inibição dos sistemas enzimáticos hepáticos também devem ser considerados.

REFERÊNCIAS

- CHALLIOL, C. F. et al. Retinal toxicity due to canthaxanthin. Case series. **Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)**, 2018.
- CHITCHUMROONCHOKCHAI, Chureporn; FAILLA, Mark L. Bioaccessibility and intestinal cell uptake of astaxanthin from salmon and commercial supplements. **Food Research International**, v. 99, p. 936-943, 2017.
- DAICKER, B. et al. Canthaxanthin retinopathy. **Graefes' archive for clinical and experimental ophthalmology**, v. 225, n. 3, p. 189-197, 1987.
- DETTORAKI, Maria; MOSCHOS, Marilita M. The role of multifocal electroretinography in the assessment of drug-induced retinopathy: a review of the literature. **Ophthalmic research**, v. 56, n. 4, p. 169-177, 2016.
- DUDUS, M. M. Efeitos Toxicológicos da Cantaxantina Sobre a Prole da Camundongas Consumidoras de Truta Salmonada. 2017. 60 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais e Conservação) - Universidade Federal do Rio de Janeiro Campus Macaé/NUPEM. 2017.
- ESATBEYOGLU, Tuba; RIMBACH, Gerald. Canthaxanthin: From molecule to function. **Molecular nutrition & food research**, v. 61, n. 6, p. 1600469, 2017.
- GRUSZECKI, Wiesław I.; STRZAŁKA, Kazimierz. Carotenoids as modulators of lipid membrane physical properties. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1740, n. 2, p. 108-115, 2005.
- JEWELL, Christopher; O'BRIEN, Nora M. Effect of dietary supplementation with carotenoids on xenobiotic metabolizing enzymes in the liver, lung, kidney and small intestine of the rat. **British Journal of Nutrition**, v. 81, n. 3, p. 235-242, 1999.
- JIA, Jie et al. Exploration of interaction of canthaxanthin with human serum albumin by spectroscopic and molecular simulation methods. **Luminescence**, v. 33, n. 2, p. 425-432, 2018.
- MATTHEWS, Sarah J. et al. Astaxanthin binding protein in Atlantic salmon. **Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology**, v. 144, n. 2, p. 206-214, 2006.
- MENOZZI, Ilaria; POLVERINI, Eugenia; BERNI, Rodolfo. Deciphering protein dynamics changes along the pathway of retinol uptake by cellular retinol-binding proteins 1 and 2. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 645, p. 107-116, 2018.
- SUJAK, Agnieszka. Exceptional molecular organization of canthaxanthin in lipid membranes. **Acta Biochimica Polonica**, v. 59, n. 1, 2012.
- SUJAK, Agnieszka. Interactions between canthaxanthin and lipid membranes—possible mechanisms of canthaxanthin toxicity. **Cellular & molecular biology letters**, v. 14, n. 3, p. 395, 2009.
- ZHENG, Yu Fen et al. Inhibitory effects of astaxanthin, β -cryptoxanthin, canthaxanthin, lutein, and zeaxanthin on cytochrome P450 enzyme activities. **Food and chemical toxicology**, v. 59, p. 78-85, 2013.

¹Aluna do curso de graduação em Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – Campus Macaé, marinamatossouto@ufrj.br.

²Aluna do curso de mestrado em Ciências Ambientais e Conservação, Universidade Federal do Rio de Janeiro – Campus Macaé, Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais e Conservação, geanioliveira@outlook.com.

³Prof. Dra. Universidade Federal do Rio de Janeiro - Campus Macaé, julianatomaz@yahoo.com.br.

⁴Prof. Dra. Universidade Federal do Rio de Janeiro - Campus Macaé, Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais e Conservação, calvilenzi@gmail.com.