



ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DE BERGININA E DERIVADOS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA

PHARMACOLOGICAL ACTIVITIES OF BERGENIN AND DERIVATIVES: A SYSTEMATIC REVIEW

ACTIVIDADES FARMACOLÓGICAS DE LA BERGENINA Y DERIVADOS: UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA

Diana Mendes do Nascimento Veloso¹, Patricia Danielle Oliveira de Almeida², Emersom Silva Lima³

e412615

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i1.2615>

PUBLICADO: 01/2023

RESUMO

A bergenina é um C-glicosídeo do ácido 4-O-metil-gálico, caracteriza-se como um polifenol cristalino e incolor. Há relatos de ter sido isolada de plantas medicinais como *Flueggea leucopyrus*, *Bergenia crassifolia*, *Mallotus philippensis*, *Corylopsis spicata*, *Caesalpinia digyna*, *Mallotus japonicus* e *Sacoglottis gabonensis*. Na região amazônica especificamente a bergenina é listada como um dos principais compostos bioativos presentes na espécie *Endopleura uchi*, popularmente conhecida como uchi amarelo. É uma substância que possui múltiplas propriedades farmacológicas como anti-inflamatória, antitumoral, citoprotetora, antiarrítmica, antimicrobiana, antidiabética dentre outras. Por meio de um levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed e *Science Direct*, entre 2016 e 2022, utilizando os descritores “bergenin”, “pharmacological activity”, “synthesis” e “antioxidant”, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram avaliados um total de 35 artigos sobre a bergenina e derivados. Os resultados evidenciaram que as propriedades farmacológicas mais recorrentes atribuídas à bergenina, foram aquelas relacionadas as atividades anti-inflamatórias (8 publicações), seguida de antitumoral (5 publicações), citoproteção (5 publicações), ação sobre o metabolismo ósseo (3 publicações), imunomoduladora (3 publicações), antiparasitária (2 publicações) e atividade antioxidante (2 publicações). Dos 35 artigos estudados, seis eram produções relacionadas a derivados da bergenina, os quais estudaram propriedades anti-inflamatória e antitumoral. Esta revisão apresenta uma pesquisa bibliográfica abrangente de diferentes estudos e fornece informações sobre a potencialidade da bergenina e seus derivados para uso e desenvolvimento de novos fármacos.

PALAVRAS-CHAVE: Bergenina. Atividade farmacológica. Síntese. Anti-inflamatório. Antioxidante.

ABSTRACT

Berginine is a C-glycoside of 4-O-methyl-gallic acid, characterized as a crystalline and colorless polyphenol. It has been reported to have been isolated from medicinal plants such as Flueggea leucopyrus, Bergenia crassifolia, Mallotus philippensis, Corylopsis spicata, Caesalpinia digyna, Mallotus japonicus and Sacoglottis gabonensis. In the Amazon region specifically, berginine is listed as one of the main bioactive compounds present in the species Endopleura uchi, popularly known as yellow uchi. It is a substance that has multiple pharmacological properties such as anti-inflammatory, antitumor, cytoprotective, antiarrhythmic, antimicrobial, antidiabetic, among others. Through a bibliographic survey in the PubMed and Science Direct databases, between 2016 and 2022, using the descriptors “bergenin”, “pharmacological activity”, “synthesis” and “antioxidant”, after applying the inclusion and exclusion criteria, a total of 35 articles on berginine and derivatives were evaluated. The results showed that the most recurrent pharmacological properties attributed to berginine were those related to anti-inflammatory activities (8 publications), followed by antitumor (5 publications), cytoprotection (5 publications), action on bone metabolism (3 publications), immunomodulatory (3 publications), antiparasitic (2 publications) and antioxidant activity (2 publications). Of the 35 articles studied, six were productions related to berginine derivatives, which studied anti-inflammatory and antitumor properties. This review presents a comprehensive literature search of different studies and

¹ Laboratório de Atividade Biológica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas.

² Laboratório de Atividade Biológica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas.

³ Laboratório de Atividade Biológica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DE BERGININA E DERIVADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Diana Mendes do Nascimento Veloso, Patrícia Danielle Oliveira de Almeida, Emersom Silva Lima

provides information on the potential of berginine and its derivatives for the use and development of new drugs.

KEYWORDS: *Berginine. Pharmacological activity. Synthesis. Anti-inflammatory. Antioxidant.*

RESUMEN

La berginina es un C-glucósido del ácido 4-O-metil-gálico, caracterizado como un polifenol cristalino e incoloro. Hay informes de que se ha aislado de plantas medicinales como *Flueggea leucopyrus*, *Bergenia crassifolia*, *Mallotus philippensis*, *Corylopsis spicata*, *Caesalpinia digyna*, *Mallotus japonicus* y *Sacoglottis gabonensis*. Específicamente en la región amazónica, la berginina figura como uno de los principales compuestos bioactivos presentes en la especie *Endopleura uchi*, conocida popularmente como *uchi amarillo*. Es una sustancia que posee múltiples propiedades farmacológicas como antiinflamatoria, antitumoral, citoprotectora, antiaritmica, antimicrobiana, antidiabética, entre otras. A través de un levantamiento bibliográfico en las bases de datos PubMed y Science Direct, entre 2016 y 2022, utilizando los descriptores “berginina”, “actividad farmacológica”, “síntesis” y “antioxidante”, luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo un total de 35 artículos. sobre berginina y derivados fueron evaluados. Los resultados mostraron que las propiedades farmacológicas más recurrentes atribuidas a la berginina fueron las relacionadas con actividades antiinflamatorias (8 publicaciones), seguidas de antitumoral (5 publicaciones), citoprotección (5 publicaciones), acción sobre el metabolismo óseo (3 publicaciones), inmunomoduladora (3 publicaciones), actividad antiparasitaria (2 publicaciones) y antioxidante (2 publicaciones). De los 35 artículos estudiados, seis fueron producciones relacionadas con los derivados de la berginina, que estudiaron propiedades antiinflamatorias y antitumorales. Esta revisión presenta una búsqueda bibliográfica exhaustiva de diferentes estudios y proporciona información sobre el potencial de la berginina y sus derivados para el uso y desarrollo de nuevos fármacos.

PALABRAS CLAVE: *Berginina. Actividad farmacológica. Síntesis. Antiinflamatorio. Antioxidante.*

INTRODUÇÃO

As plantas medicinais contêm numerosos componentes que proporcionam um papel ativo no tratamento de várias doenças (1,2). Os medicamentos à base de produtos naturais são de uso milenar. Diversos estudos reportam a importância desses compostos e sua relevância sobre o potencial farmacoterapêutico de extratos vegetais, bem como muitos exemplos da identificação bem-sucedida de novos fármacos à base de substâncias naturais (3).

Hoje, a grande maioria de todos os medicamentos usados pela humanidade são de fontes naturais, derivados quimicamente modificados ou miméticos obtidos de produto natural inalterado (4). Em estudo abrangente, 6% de todos os medicamentos de moléculas pequenas, aprovados entre 1981 e 2014 são produtos naturais inalterados, 26% são derivados de produtos naturais e 32% são sintéticos de produtos naturais ou contêm um farmacóforo (5).

Em 1881, a berginina foi isolada pela primeira vez, entretanto, sua estrutura foi confirmada apenas em 1958, como um derivado da di-hidroisocumarina transparente obtido majoritariamente de espécies de *Bergenia*, quimicamente apresenta-se como um C-glicosídeo do ácido 4-O-metil-gálico (6) como mostra a Figura 1.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DE BERGININA E DERIVADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Diana Mendes do Nascimento Veloso, Patricia Danielle Oliveira de Almeida, Emersom Silva Lima

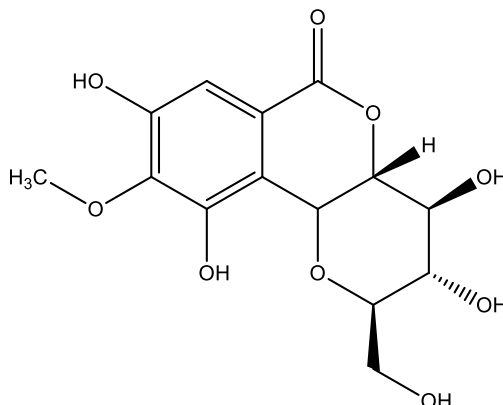


Figura 1: Estrutura química da Bergenia

A bergenia é incorporada de múltiplas bioatividades versáteis, incluindo propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antiartríticas, antidiabéticas, antiarrítmicas, neuroprotetora, cicatrizantes, antimicrobianas, antivirais e antitumorais (7,8).

Não obstante, a bergenia é reportada na literatura como contendo pouca solubilidade em água, onde a taxa de dissolução e biodisponibilidade são comprometidas após administração oral, tal fato ocorre em grande parte dos compostos naturais bioativos, os quais possuem pouca solubilidade em meio aquoso (8). Assim, técnicas de melhoramento de moléculas com perfil de baixa hidrofiliabilidade, isolamento e síntese da bergenia e de seus derivados foram relatados na literatura; a exemplo, o estudo conduzido por Liang e seus colaboradores (9), por meio de modificação molecular foi possível conferir características mais hidrofílicas para o aprimoramento da atividade antitumoral de bergenia.

Esta revisão foi realizada para descrever as evidências científicas dos efeitos farmacológicos da bergenia e de seus derivados. Através deste trabalho foi possível observar que as propriedades bioativas da bergenia estão bem documentadas na literatura e fornecem informações sobre a potencialidade da bergenia para usos farmacoterapêuticos.

MÉTODO

CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA E ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Para direcionar a presente revisão, delineou-se como questão: Quais as atividades farmacológicas da bergenia e derivados descritos na literatura no período de 2016 a 2022?

Foram utilizadas as estratégias propostas por Whittemore e Knafl (10) como: Identificação do problema, busca na literatura, avaliação dos dados, análise dos dados e apresentação dos achados. Para o levantamento dos artigos na literatura, foi realizada uma busca eletrônica nas seguintes bases de dados: PubMed (*Medical Publications*) e *Science Direct*, utilizando os descritores e suas combinações na língua inglesa: “bergenina”, “atividade farmacológica”, “síntese”, “anti-inflamatório” e “antioxidante”.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DE BERGININA E DERIVADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Diana Mendes do Nascimento Veloso, Patrícia Danielle Oliveira de Almeida, Emersom Silva Lima

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos de pesquisas completos e revisões, na língua inglesa publicados em periódicos científicos no período de 2016 a 2022. E como critérios de exclusão foram: artigos repetidos, sendo mantida apenas a primeira versão identificada, produções que não tivessem nenhuma relação ao tema desta pesquisa e objetivo do estudo.

SELEÇÃO DOS ESTUDOS

No processo de busca aos bancos de dados foram identificados, preliminarmente, 91 artigos. Sendo 74 na *Science Direct* e 17 na PubMed. Com a aplicação dos critérios de exclusão previamente estabelecidos, 35 publicações compuseram a presente revisão.

De maneira geral, oito dos estudos incluídos, descreveram a atividade anti-inflamatória da berginina; cinco relacionados à citoproteção; cinco com atividade antitumoral; três hipoglicemiante; três imunomoduladora; três relacionado ao metabolismo ósseo; um com atividade ansiolítica; um inibidor enzimático; dois antioxidantes; um relacionado à espermatogênese; dois com atividade antiparasitária e um com ação antiparkinsoniana. Uma parcela expressiva dos artigos contemplava estudos de desenho experimental.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

ATIVIDADE FARMACOLÓGICA

Dentre os trabalhos analisados as atividades farmacológicas atribuídas à berginina e seus derivados foram: atividade anti-inflamatória, citoprotetora, imunomoduladora, antimicrobiana, antioxidante, antitumoral, metabolismo ósseo, espermatogênese, antiplasmodial, inibidor enzimático e ansiolítica.

De forma consistente, considera-se as atividades anti-inflamatória, citoprotetora e antitumoral da berginina as principais atividades em questão, discutida por 18 dos 35 estudos publicados. Embora esta revisão tenha se concentrado em estudos publicados nos últimos 6 anos, estudos anteriores relataram achados semelhantes (11–13).

A literatura existente sugere que as atividades anti-inflamatórias, antitumoral e de citoproteção da berginina tem impulsionado novas pesquisas. Notavelmente, todos os oito artigos sobre inflamação relataram associações da berginina quanto à diminuição de citocinas pró-inflamatórias em colite, bronquite crônica e artrite (14,15). Nessa perspectiva, os estudos deram luz a uma nova possível classe de medicamentos com variadas aplicações à base de um produto natural.

ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA

A atividade anti-inflamatória foi descrita para o composto isolado pela primeira vez de *Crassula capitella* identificado como 11 -O- (4'-O metil galoil)-berginina, o qual foi capaz de reduzir a progressão e gravidade da artrite reumatóide em ratos, por meio de mecanismo antioxidante, anti-inflamatório e estabilizador de membrana (14).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DE BERGININA E DERIVADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Diana Mendes do Nascimento Veloso, Patrícia Danielle Oliveira de Almeida, Emersom Silva Lima

Um derivado da bergenia, o metilbergenina, extraído da *Ardisia japonica*, apresentou promissora atividade anti-inflamatória ao inibir a produção de óxido nítrico em macrófagos murinos RAW 264.7 estimulados por lipolissacarídeos (16).

O efeito da bergenia no modelo de colite aguda induzida por TNBS (ácido 2,4,6 trinitrobenzenossulfônico) em ratos revelou que a bergenia reduziu os sinais de dano macroscópico e microscópico da colite, com redução do grau de neutrofilia, redução dos níveis de proteínas e citocinas pró-inflamatórias provavelmente pela modulação da sinalização pSTAT3 e NF- κ B e bloqueio de vias canônicas e não canônicas do inflamassoma NLRP3/ASC (17).

A atividade anti-inflamatória da bergenia foi relatada em outro estudo experimental de colite induzida por sulfato de dextrano de sódio (DSS) em ratos. A bergenia inibiu as expressões de mRNA e de proteínas de IL-6 e TNF- α em tecidos do cólon, embora não tenha sido observado influência nas proteínas associadas à barreira da mucosa intestinal. O estudo apontou, ainda, que a bergenia possui atividade agonista em receptor da via PPAR γ , e correlacionou a ativação dessa via à atenuação da colite (18).

A bergenia teve efeito terapêutico em lesão pulmonar aguda induzida por lipopolissacarídeo ao inibir a ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B), redução de células inflamatórias, inibição na produção de IL-1 β e IL-6 e TNF- α , redução do edema pulmonar com melhora das alterações histológicas e redução da atividade da mieloperoxidase nos tecidos pulmonares (19).

Na bronquite crônica a bergenia promoveu efeitos preventivos ao suprimir a infiltração de células inflamatórias, inibir a secreção de muco e reduzir os leucócitos no lavado broncoalveolar. O mecanismo terapêutico de bergenia pode estar relacionado à regulação de disfunções em glicerofosfolípidios, metabolismo de triptofano, arginina e prolina e alterações no metabolismo do ácido araquidônico (15).

A fim de comparar o efeito da dexametasona e da bergenia na bronquite crônica, a metabolômica baseada em ressonância magnética nuclear foi realizada para explorar os potenciais biomarcadores da doença e estudar os mecanismos terapêuticos das drogas. Tanto a dexametasona quanto a bergenia puderam suprimir a infiltração de células inflamatórias, inibir a secreção de muco e reduzir os leucócitos. O mecanismo anti-inflamatório da dexametasona pode estar associado ao metabolismo dos BCAA (aminoácidos de cadeia ramificada) e glicólise, enquanto a bergenia pode alterar o metabolismo dos BCAA, o metabolismo da glicina, da serina, da treonina e a glicólise para tratar a bronquite crônica (20).

A atividade anti-inflamatória em nefropatia diabética induzida em ratos, o tratamento com bergenia normalizou os parâmetros funcionais renais, melhorou as alterações histológicas diabéticas *in vivo* e inibiu a proliferação de células mesangiais *in vitro*. Desta forma, bergenia exerceu um papel protetor eficaz contra lesões renais de ratos diabéticos, nos quais os mecanismos subjacentes estão associados à redução da inflamação renal e ao bloqueio da via TGF- β 1-Smads (21).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DE BERGININA E DERIVADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Diana Mendes do Nascimento Veloso, Patrícia Danielle Oliveira de Almeida, Emersom Silva Lima

ATIVIDADE CITOPROTETORA

O papel bioquímico da berginina na disfunção mitocondrial em modelo de rato hiperoxalúrico induzido por etilenoglicol, revelou que berginina restaurou significativamente as atividades dos complexos da cadeia transportadora de elétrons I, II e IV. Além disso, reduziu a peroxidação lipídica e regulou os níveis de antioxidantes, melhorando o estado de disfunção mitocondrial. O papel protetor da berginina também foi reforçado pela redução da produção de IL-1 β e expressão de KIM-1 e MCP-1 no tecido renal, fornecendo evidências de que a berginina exerceu efeitos protetores na hiperoxalúria por meio da proteção mitocondrial que envolve a atenuação do estresse oxidativo, mostrando-se como um composto eficaz no combate à urolitíase (1).

Em modelo de isquemia hepática berginina exerceu proteção hepática com redução na produção de espécies reativas de oxigênio, redução na liberação de fatores inflamatórios e com inibição de apoptose e autofagia. Além disso, o pré-tratamento com berginina promoveu aumento da expressão de genes relacionados ao PPAR- γ e redução da fosforilação das proteínas p38, NF- κ B, p65 e JAK2/STAT1 (22).

A berginina mostrou efeito protetor em células osteoblásticas ao inibir a produção de espécies reativas de oxigênio e aumentar os níveis de atividade das enzimas glicoxalase I, glutatona e hemi oxigenase-I. O pré-tratamento com berginina antes da exposição ao metilglicoxal, reduziu a disfunção mitocondrial, prevenindo a dissipação do potencial de membrana mitocondrial, a perda de trifosfato de adenosina e a redução da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK), demonstrando que a berginina pode prevenir o desenvolvimento da osteopatia diabética(23).

As propriedades neuroprotetoras da berginina como sua capacidade de atenuar significativamente o déficit de memória foram observados nos testes labirinto em Y e no labirinto aquático de Morris (MWM). A análise imuno-histoquímica sugeriu o efeito neuroprotetor da berginina aumentando a sinalização Reelin (Reelin/Dab-1) e atenuando a agregação A β (1-42) nas regiões hipocámpais de cérebros de camundongos. Além disso, os resultados sugeriram efeito antioxidante (Keap-1/Nrf-2/HO-1), anti-inflamatório (TLR-4/NF- κ B) e anti-apoptótico (Bcl-2/Bax/Caspase-3) de berginina. A diminuição nas células hipocámpais coradas com anexina V/PI sugeriu seu efeito contra a neurodegeneração (24).

Os resultados corroboram com o trabalho de Barai e seus colaboradores (7) no qual a berginina foi rastreada por estudo de docking molecular e foi possível observar inibição de acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE) dependente da dose e mostrou-se segura até 50 μ M quando rastreada in vitro em linhagens celulares SH-SY5Y. O pré-tratamento com berginina (14 dias) em ratos em três níveis de dose (20, 40 e 80 mg/kg) aliviou significativamente e dose-dependente a amnésia induzida por escopolamina (2 mg/kg). A berginina pode melhorar significativamente os déficits comportamentais induzidos por estreptozotocina, inibir a atividade de AChE e BuChE em paralelo com um aumento nos níveis de glutatona redutase de forma dose-dependente. Os resultados são indicativos do promissor potencial preventivo de berginina e melhoria no manejo da Doença de Alzheimer por meio de múltiplos alvos.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DE BERGININA E DERIVADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Diana Mendes do Nascimento Veloso, Patricia Danielle Oliveira de Almeida, Emersom Silva Lima

AÇÃO DA BERGININA NO METABOLISMO ÓSSEO

O efeito da bergenina na diferenciação dos osteoclastos reverteu a atividade da fosfatase ácida resistente ao tartarato inibida por metilglioxal, reduziu a atividade de reabsorção óssea dos osteoclastos, reduziu a expressão dos genes ERK1, Akt2, MMP-9 e OSTM1. O pré-tratamento com bergenina produziu aumentos significativos na concentração de cálcio intracelular, massa mitocondrial, potencial de membrana mitocondrial e glicoxalase I reduzida por metilglioxal. A desintoxicação do metilglioxal pela bergenina pode ser um tratamento viável para distúrbios ósseos em pacientes com diabetes (25).

A atividade osteogênica da bergenina em células-tronco mesenquimais ósseas não está esclarecida, no entanto, a bergenina aumentou os marcadores específicos de osteoblastos e promoveu a desregulação de marcadores específicos de adipócitos *in vitro*. Usando um modelo de defeito de calvária de rato, observaram que bergenina melhorou significativamente a cicatrização óssea, elevando a diferenciação osteogênica das células-tronco mesenquimais ósseas. Os autores atribuíram essa atividade da bergenina à ativação de SIRT1 (26).

O tratamento com bergenina em osteoblastos MC3T3-E1 elevou significativamente a síntese de colágeno, a atividade da fosfatase alcalina, a síntese de osteocalcina e a mineralização nas células. Além disso, a bergenina aumentou a proporção de osteoprotegerina para o ativador do receptor do ligante do fator nuclear kappa- β e a liberação de ciclofilina B. O pré-tratamento de células MC3T3-E1 com bergenina preveniu a morte celular induzida por metilglioxal, reduziu significativamente o fator 6 ativador da transcrição e autofagia. Esses resultados indicam que a bergenina pode ter efeitos positivos nas funções críticas das células osteoblásticas (27).

ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA

A atividade antiparasitária da bergenina foi determinada por meio da atividade antileishmania do extrato de *Bergenina ligulata*, cujo principal constituinte é a bergenina. Foi constatado redução significativa da carga parasitária, aumento dos níveis de IL-12 e IFN- γ e diminuição das citocinas IL-10 e IL-4. A mudança para o tipo de resposta imune Th1 também foi confirmada por níveis elevados de anticorpos do isotipo IgG2a em comparação com IgG1, bem como respostas aumentadas de hipersensibilidade do tipo retardado. Não foram observados toxicidade na histologia do fígado e rins com toxicidade insignificante no estudo em células HeLa (2).

A bergenina e seu derivado 11-O-galoilbergenina, isolada de *Mallotus philipensis*, tiveram sua atividade antioxidante determinadas nos ensaios de DPPH, poder redutor e capacidade antioxidante total e atividade antiplasmódica. O derivado mostrou efeito antioxidante superior ao da bergenina e melhores resultados em comparação ao α -tocoferol, sendo comparável ao ácido ascórbico. Em relação a atividade antiplasmódica, ambos os compostos demonstraram boa atividade contra cepa sensível à cloroquina de *Plasmodium falciparum*, com CI_{50} inferiores a 8 μ M. O ensaio de docking molecular mostra que o derivado 11-O-galoilbergenina pode ser o melhor candidato a antioxidante e antiplasmódica (28).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DE BERGININA E DERIVADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Diana Mendes do Nascimento Veloso, Patricia Danielle Oliveira de Almeida, Emersom Silva Lima

ATIVIDADE ANSIOLÍTICA

Bergenina (80 mg/Kg) exibiu atividade ansiolítica comparável ao diazepam (2 mg/kg) em três modelos experimentais diferentes, incluindo testes de campo aberto e de câmara espelhada. A descoberta da atividade ansiolítica de bergenina, traduz-se em uma nova perspectiva de farmacoterapias, uma vez que os tratamentos convencionais demonstram muitos efeitos colaterais (29).

AÇÃO DA BERGENINA NO DIABETES

O efeito da bergenina no metabolismo da glicose hepática foi constatado que a bergenina pode aumentar a sensibilidade à insulina, a captação de glicose e exercer ação hepatoprotetora. Foi observado redução do ganho de peso corpóreo de ratos diabéticos, redução da glicose e insulina plasmática. Melhora do transporte de glicose dependente de insulina no fígado por meio de ativação da proteína transportadora de glicose 2, a via fosfatidilinositol 3-quinase e proteína quinase B fosforilada (30).

Bergenina reduz o nível de glicose no sangue e melhora a função renal em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina. Além disso, inibiu a geração de TGF- β 1 e matriz extracelular, reduziu os níveis de ânion superóxido intracelular e peróxido de hidrogênio e aumentou a atividade de enzimas antioxidantes nas células mesangiais glomerulares (células HBZY-1 e HRMC) tratadas com alta glicose, por meio da via mTOR/ β -TrcP/Nrf2, podendo ser uma droga candidata para a prevenção e tratamento da nefropatia diabética (31).

A apoptose de células beta induzida por citocinas pró-inflamatórias é uma das características do diabetes. A bergenina inibiu significativamente a apoptose das células beta, conforme inferido a partir da redução na atividade da caspase-3 (CI50 = $7,29 \pm 2,45 \mu\text{M}$), e simultaneamente aumentou os níveis de ATP celular. A bergenina também aumentou significativamente a secreção de insulina em células INS-1E, presumivelmente devido à redução da produção de óxido nítrico (CI50 = $6,82 \pm 2,83 \mu\text{M}$). A bergenina restaurou o potencial de membrana mitocondrial diminuiu a produção de espécies reativas de oxigênio (CI50 = $14,63 \pm 3,18 \mu\text{M}$) e melhorou a atividade da desidrogenase mitocondrial. Este estudo mostrou pela primeira vez que a bergenina protegeu as células beta da apoptose induzida por citocinas e restaurou a função secretora de insulina em virtude de suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e anti-apoptóticas (32).

INIBIDOR ENZIMÁTICO

A atividade de inibição enzimática da bergenina em enzimas do citocromo P450 de humanos ainda não está bem elucidada; em estudo utilizando isoformas do citocromo P450 em microsomas de fígado humano verificou-se que bergenina inibiu a atividade de CYP3A4, 2E1 e 2C9, com valores de CI50 de 14,39; 22,83 e 15,11 μM , respectivamente, mas outras isoformas de CYP não foram afetadas. Estudos de cinética enzimática mostraram que a bergenina não era apenas um inibidor não competitivo do CYP3A4, mas também um inibidor competitivo do CYP2E1 e 2C9, com valores de Ki



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DE BERGININA E DERIVADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Diana Mendes do Nascimento Veloso, Patrícia Danielle Oliveira de Almeida, Emersom Silva Lima

de 7,71; 11,39 e 8,89 μM , respectivamente. Além disso, a berginina é um inibidor dependente do tempo para CYP3A4 com valor Kinact/KI de 0,025/3,50 $\mu\text{M}\cdot\text{min}^{-1}$. Tais resultados indicam que a berginina tem potencial para causar interações farmacocinéticas com outros medicamentos coadministrados metabolizados por CYP3A4, 2E1 e 2C9, porém mais estudos clínicos são necessários para avaliar o significado dessa interação (33).

ATIVIDADE IMUNOMODULADORA

A imunidade do hospedeiro pode proteger contra a tuberculose e a imunomodulação é, portanto, uma opção terapêutica atraente. Estudos anteriores mostraram que TNF- α e óxido nítrico (NO) em conjunto com as células T helper 1 (Th1) produtoras de IFN- γ desempenham papéis críticos na proteção do hospedeiro contra a tuberculose (34). Berginina, isolada de folhas de *Shorea robusta*, promoveu ativação das vias MAP quinase e ERK, induzindo a produção de TNF- α , NO e IL-12 em macrófagos infectados. Constatou-se que a berginina induz respostas imunes Th1 e inibe potentemente o crescimento bacilar em um modelo murino de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (35).

A atividade imunomodulatória da berginina foi avaliada conjuntamente no co-tratamento com isoniazida e relataram que essa combinação reduziu o comprometimento imunológico e a duração do tratamento em camundongos. Observaram que o co-tratamento com a droga isoniazida e berginina produz efeitos aditivos com redução significativa das cargas bacterianas em comparação com o tratamento com isoniazida isoladamente, além de reduzir a carga bacteriana de uma cepa de *M. tuberculosis* multirresistente. O co-tratamento com berginina também reduziu o comprometimento imunológico induzido por isoniazida, promoveu respostas de células T de memória central específicas para antígenos de longa duração e atuou como uma vacina autopropulsora. Essas observações sugerem que a berginina é um potente agente imunomodulador que poderia ser mais explorado com um potencial adjuvante na terapia da tuberculose (36).

Qi e seus colaboradores (37) investigaram o efeito da berginina na função imune e na antioxição em camundongos imunossuprimidos induzidos por ciclofosfamida. A análise histológica e dos órgãos imunes mostraram berginina reduziu as lesões no baço e no timo em comparação com grupo tratado com ciclofosfamida. Além disso, a berginina melhorou a função imune humoral através do aumento dos níveis de IgM e IgG no soro, com melhoras também na função imune celular. Os resultados indicam que berginina aumentou as funções dos macrófagos peritoneais, a proliferação de linfócitos T e B, as atividades das células natural killer e subconjuntos de linfócitos T (CD4+ e CD8+). Berginina teve a capacidade de modular o equilíbrio Th1/Th2, impediu a diminuição no número de eritrócitos periféricos, leucócitos e plaquetas induzida por ciclofosfamida, fornecendo evidências de suporte para suas atividades antileucopênicas. Por fim, a berginina reverteu a diminuição na capacidade antioxidante total, incluindo atividades de superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GSH-Px) induzida por ciclofosfamida. Em conclusão, a berginina exerceu proteção contra as reações adversas induzidas por ciclofosfamida, melhorando as



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DE BERGININA E DERIVADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Diana Mendes do Nascimento Veloso, Patrícia Danielle Oliveira de Almeida, Emersom Silva Lima

funções imunes humorais e celulares e aumentando a atividade antioxidante podendo ser considerada como um potencial agente imunomodulador.

ATIVIDADE ANTITUMORAL

Potenciais alvos biológicos de bergenina foram identificados usando técnicas computacionais. Os resultados de *docking* reverso sugeriram que a galectina-3 é um alvo potencial da bergenina. Cálculos de encaixe indicaram que a bergenina tem o potencial de se ligar efetivamente ao domínio de reconhecimento de carboidratos da galectina-3. Além das interações eletrostáticas e de *van der Waals*, ligações de hidrogênio foram encontradas e estão envolvidas na ligação da bergenina à galectina-3. Os resultados de simulações de dinâmica molecular clássica mostraram que o complexo bergenina:galectina-3 é altamente estável e confirmaram a veracidade dos resultados de *docking*, que sugerem que a bergenina exerce potencialmente um efeito inibitório sobre a galectina-3 (3).

Os efeitos anticâncer da bergenina em células de câncer cervical HeLa mostraram que a bergenina reduziu a viabilidade celular destas células em um padrão dose-dependente. No entanto, em células cervicais normais os efeitos anticancerígenos da bergenina foram comparativamente menores. Além disso, a atividade antitumoral da bergenina foi atribuída principalmente à indução de apoptose, aumento da expressão de Bax e diminuição da expressão de Bcl-2. O efeito da bergenina na distribuição da fase do ciclo celular de células HeLa também foi investigado e constatado que a bergenina induz a parada do ciclo celular em G0/G1 (38).

No estudo de Pavan Kumar e seus colaboradores (39) foi avaliada a atividade antitumoral de híbridos de bergenina-1,2,3-triazol. O híbrido denominado 4j, demonstrou atividade potente em linhagens celulares A-549 e HeLa com valores de CI₅₀ de 1,86 µM e 1,33 µM, respectivamente, e foi equipotente à doxorubicina. Além disso, promove parada do ciclo celular em células HeLa na fase G2/M de maneira dependente da dose e do tempo. O *docking* molecular mostrou que 4j interrompe a polimerização da tubulina intracelular.

Quatorze híbridos de bergenina/ácido cinâmico foram sintetizados, o híbrido denominado 5c, promoveu um atraso na progressão do ciclo celular, acumulando células da linhagem HepG2 na fase G2/M (CI₅₀ = 4,23 ± 0,79 µM) e induziu apoptose celular. Além disso, o composto 5c também suprimiu o crescimento tumoral em camundongos portadores de xenoinxerto com baixa toxicidade. No estudo do mecanismo de ação, a administração de 5c induziu a via de morte celular por apoptose mediada por mitocôndrias em células HepG2. Observaram a ativação das vias dependentes de Akt e diminuição da expressão de proteínas da família Bcl-2. Esses dados implicam que híbridos de bergenina/ácido cinâmico podem servir como novos inibidores de Akt/Bcl-2 para estudos pré-clínicos posteriores (9).

A eficácia da bergenina preparada com liberação controlada foi avaliada utilizando o ácido polilático biodegradável (bergenina-PLA) possui baixo peso molecular e boa estabilidade térmica, além de tempo de liberação in vitro prolongado juntamente com aumento do peso molecular. Testes



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DE BERGININA E DERIVADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Diana Mendes do Nascimento Veloso, Patricia Danielle Oliveira de Almeida, Emersom Silva Lima

de biocompatibilidade e testes antitumorais *in vitro* mostraram que a berginina-PLA na proporção 1:30 tem boas propriedades biológicas e baixa citotoxicidade em três concentrações, e sua atividade antitumoral foi significativamente aumentada em relação a berginina. A imobilização química da berginina não apenas fornece um bom modo de administração para os pacientes, mas também fornece uma boa base para a liberação sustentada de drogas ao longo do tempo (40).

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

Berginina pode exercer proteção de danos oxidativos aos eritrócitos expostos ao dicloridrato de 2,2'-Azobis(2-amidinopropano) (AAPH) inibindo o processo de hemólise oxidativa, ao mesmo tempo em que induziu aumento dos níveis de glutathione redutase e inibição da peroxidação lipídica (41).

Yun e Lee (42) observaram que a berginina diminuiu o desenvolvimento da dependência física induzida pela morfina em camundongos e a atividade antioxidante da berginina desempenha um papel nos efeitos antinarcóticos através da adaptação ao estresse oxidativo induzido pela morfina no cérebro. A síndrome de abstinência precipitada pela administração de naloxona foi significativamente melhorada (50% do grupo controle) pela administração de berginina (20 mg/kg) em camundongos tratados com morfina. Além disso, a regulação negativa de glutathione (GSH) induzida pela morfina foi revertida pela administração de berginina no córtex frontal e no fígado. Esses resultados sugerem que a berginina tem um potencial efeito antinarcótico via regulação dos teores de GSH e estresse oxidativo.

ATIVIDADE ESPERMATOGÊNICA

O estresse oxidativo elevado no diabetes mellitus produz efeitos deletérios ao sistema reprodutor masculino, sobretudo no que diz respeito à espermatogênese, integridade do DNA do esperma, qualidade do esperma e fertilidade, tanto em homens com diabetes como em ratos diabéticos experimentais (43).

A eficácia terapêutica da berginina foi investigada em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina seguindo protocolos padrão. A suplementação de berginina melhorou significativamente os processos fisiológicos e metabólicos e, por sua vez, reverteu a disfunção testicular diabética através do aumento das concentrações séricas de testosterona e do padrão de expressão de antígeno nuclear da célula em proliferação (PCNA), melhorando as manifestações histopatológicas e histomorfométricas, modulando os eventos espermatogênicos e a proliferação de células germinativas, restaurando a qualidade do esperma, reduzindo os danos no DNA do esperma, e equilibrando os níveis de enzimas antioxidantes (44).

ATIVIDADE ANTIPARKINSONIANA

A atividade antiparkinsoniana da berginina é relatada no estudo *in vitro* e *in vivo* de Ji e colaboradores (45) utilizando camundongos com doença de Parkinson induzida por 1-metil-4-fenil-



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DE BERGININA E DERIVADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Diana Mendes do Nascimento Veloso, Patrícia Danielle Oliveira de Almeida, Emersom Silva Lima

1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP), mostra que a bergenina reduziu os *déficits* motores, além de ativar a via de sinalização PI3K/Akt. *In vitro*, a bergenina pode suprimir os efeitos citotóxicos em células PC12 induzidas pelos sobrenadantes de cultura derivados de células microgлияis induzidos por lipopolissacarídeo.

CONSIDERAÇÕES

A literatura reporta que a bergenina ganhou importância no meio científico apenas no século 21 quando descobertas as suas propriedades farmacológicas, desde então foram exploradas gradativamente. A bergenina possui inúmeras ações farmacológicas, incluindo anti-inflamatória, hepatoprotetora, antiarrítmica, imunomoduladora, neuroprotetora, antitumoral e antioxidante. Os dados apresentados nesta revisão da literatura relatam que os compostos derivados da bergenina, em muitos casos, apresentaram efeitos farmacológicos superiores ao da bergenina, principalmente levando-se em consideração fatores farmacocinéticos, pois o uso de técnicas de modificação molecular confere às drogas candidatas a fármacos, características mais compatíveis ao sistema biológico humano. Em um futuro não muito distante, a bergenina terá um papel comparável ao de outras drogas farmacêuticas disponíveis no mercado. O presente trabalho fornece informações atualizadas sobre as variadas aplicações da bergenina e como pode ajudar no desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento de várias doenças.

REFERÊNCIAS

1. Aggarwal D, Gautam D, Sharma M, Singla SK. Bergenin attenuates renal injury by reversing mitochondrial dysfunction in ethylene glycol induced hyperoxaluric rat model. Eur J Pharmacol [Internet]. 2016;791(September):611–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.10.002>
2. Kaur R, Kaur S. Evaluation of in vitro and in vivo antileishmanial potential of bergenin rich *Bergenia ligulata* (Wall.) Engl. root extract against visceral leishmaniasis in inbred BALB/c mice through immunomodulation. J Tradit Complement Med [Internet]. 2018;8(1):251–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcme.2017.06.006>
3. Jayakody RS, Wijewardhane P, Herath C, Perera S. Bergenin: a computationally proven promising scaffold for novel galectin-3 inhibitors. J Mol Model. 2018;24(10).
4. Li G, Lou HX. Strategies to diversify natural products for drug discovery. Med Res Rev. 2018;4(38):1255–94.
5. Chen Y, Garcia De Lomana M, Friedrich NO, Kirchmair J. Characterization of the Chemical Space of Known and Readily Obtainable Natural Products. J Chem Inf Model. 2018;58(8):1518–32.
6. Hay JE, Haynes LJ. 453. Bergenin, a C-glycopyranosyl derivative of 4-O-methylgallic acid. J Chem Soc. 1958;1958:2231–8.
7. Barai P, Raval N, Acharya S, Borisa A, Bhatt H, Acharya N. Neuroprotective effects of bergenin in Alzheimer's disease: Investigation through molecular docking, in vitro and in vivo studies. Behav Brain Res [Internet]. 2019;356:18–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.08.010>



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DE BERGININA E DERIVADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Diana Mendes do Nascimento Veloso, Patrícia Danielle Oliveira de Almeida, Emersom Silva Lima

8. Shakeel F, Mothana RA, Haq N, Siddiqui NA, Al-Oqail MM, Al-Rehaily AJ. Solubility and thermodynamic function of bergerin in different (DMSO + water) mixtures at different temperatures. *J Mol Liq* [Internet]. 2016;220:823–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molliq.2016.05.015>
9. Liang C, Pei S, Ju W, Jia M, Tian D, Tang Y, et al. Synthesis and in vitro and in vivo antitumour activity study of 11-hydroxyl esterified bergerin/cinnamic acid hybrids. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2017;133:319–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.03.053>
10. Whittemore R, Knaf K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*. 2005;52(5):546–53.
11. Patel DK, Patel K, Kumar R, Gadewar M, Tahilyani V. Pharmacological and analytical aspects of bergerin: A concise report. *Asian Pacific J Trop Dis* [Internet]. 2012;2(2):163–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2222-1808\(12\)60037-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2222-1808(12)60037-1)
12. Bajracharya GB. Diversity, pharmacology and synthesis of bergerin and its derivatives: Potential materials for therapeutic usages. *Fitoterapia* [Internet]. 2015;101:133–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2015.01.001>
13. Gao X jiao, Guo M yao, Zhang Z cai, Wang T cheng, Cao Y guo, Zhang N sheng. Bergerin Plays an Anti-Inflammatory Role via the Modulation of MAPK and NF- κ B Signaling Pathways in a Mouse Model of LPS-Induced Mastitis. *Inflammation*. 2015;38(3):1142–50.
14. El-Hawary SS, Mohammed R, Abouzid S, Ali ZY, Elwekeel A. Anti-arthritis activity of 11-O-(4'-O-methyl galloyl)-bergerin and *Crassula capitella* extract in rats. *J Pharm Pharmacol*. 2016;68(6):834–44.
15. Zhang C, Zhao B, Zhang C, Qiu M, Ma S, Jin X, et al. Mechanisms of bergerin treatment on chronic bronchitis analyzed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry based on metabolomics. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2019;109(November 2018):2270–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.119>
16. Yu KY, Wu W, Li SZ, Dou LL, Liu L Le, Li P, et al. A new compound, methylbergerin along with eight known compounds with cytotoxicity and anti-inflammatory activity from *Ardisia japonica*. *Nat Prod Res* [Internet]. 2017;31(22):2581–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14786419.2017.1283495>
17. Lopes de Oliveira GA, Alarcón de la Lastra C, Rosillo MÁ, Castejon Martinez ML, Sánchez-Hidalgo M, Rolim Medeiros JV, et al. Preventive effect of bergerin against the development of TNBS-induced acute colitis in rats is associated with inflammatory mediators inhibition and NLRP3/ASC inflammasome signaling pathways. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2019;297:25–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.10.020>
18. Wang K, Li YF, Lv Q, Li XM, Dai Y, Wei ZF. Bergerin, acting as an agonist of PPAR γ , ameliorates experimental colitis in mice through improving expression of SIRT1, and therefore inhibiting NF- κ B-mediated macrophage activation. *Front Pharmacol*. 2018;8(JAN):1–20.
19. Yang S, Yu Z, Wang L, Yuan T, Wang X, Zhang X, et al. The natural product bergerin ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting NF-kappaB activation. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2017;200:147–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2017.02.013>
20. Ren X, Ma S, Wang J, Tian S, Fu X, Liu X, et al. Comparative effects of dexamethasone and bergerin on chronic bronchitis and their anti-inflammatory mechanisms based on NMR metabolomics. *Mol Biosyst* [Internet]. 2016;12(6):1938–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/c6mb00041j>



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DE BERGININA E DERIVADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Diana Mendes do Nascimento Veloso, Patrícia Danielle Oliveira de Almeida, Emersom Silva Lima

21. Yang J, Kan M, Wu GY. Bergein ameliorates diabetic nephropathy in rats via suppressing renal inflammation and TGF- β 1-Smads pathway. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2016;38(2):145–52.
22. Xiang S, Chen K, Xu L, Wang T, Guo C. Bergein exerts hepatoprotective effects by inhibiting the release of inflammatory factors, apoptosis and autophagy via the PPAR- γ pathway. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:129–43.
23. Lee KH, Choi EM. Effects of bergein on methylglyoxal-induced damage in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *J Appl Toxicol*. 2018;38(4):585–93.
24. Shal B, Khan A, Khan AU, Ullah R, Ali G, Islam SU, et al. Alleviation of memory deficit by bergein via the regulation of reelin and Nrf-2/NF- κ B pathway in transgenic mouse model. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. 2021.
25. Suh KS, Chon S, Jung WW, Choi EM. Effect of bergein on RANKL-induced osteoclast differentiation in the presence of methylglyoxal. *Toxicol Vitro*. 2019;61(January).
26. Hou W, Ye C, Chen M, Li W, Gao X, He R, et al. Bergein activates SIRT1 as a novel therapeutic agent for osteogenesis of bone mesenchymal stem cells. *Front Pharmacol*. 2019;10(JUN):1–9.
27. Suh KS, Chon S, Choi EM. Bergein increases osteogenic differentiation and prevents methylglyoxal-induced cytotoxicity in MC3T3-E1 osteoblasts. *Cytotechnology*. 2018;70(1):215–24.
28. Khan H, Amin H, Ullah A, Saba S, Rafique J, Khan K, et al. Antioxidant and Antiplasmodial Activities of Bergein and 11- O -Galloylbergein Isolated from *Mallotus philippensis*. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016.
29. Singh R, Kumar V, Bharate SS, Vishwakarma RA. Synthesis, pH dependent, plasma and enzymatic stability of bergein prodrugs for potential use against rheumatoid arthritis. *Bioorganic Med Chem [Internet]*. 2017;25(20):5513–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.08.011>
30. Ambika S, Saravanan R. Effect of bergein on hepatic glucose metabolism and insulin signaling in C57BL/6J mice with high fat-diet induced type 2 diabetes. *J Appl Biomed [Internet]*. 2016;14(3):221–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jab.2016.04.002>
31. Qiao S, Liu R, Lv C, Miao Y, Yue M, Tao Y, et al. Bergein impedes the generation of extracellular matrix in glomerular mesangial cells and ameliorates diabetic nephropathy in mice by inhibiting oxidative stress via the mTOR/ β -Trcp/Nrf2 pathway. *Free Radic Biol Med [Internet]*. 2019;145:118–35. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584919310548>
32. Rajput SA, Mirza MR, Choudhary MI. Bergein protects pancreatic beta cells against cytokine-induced apoptosis in INS-1E cells. *PLoS One [Internet]*. 2021;15(12 December):1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0241349>
33. Dong G, Zhou Y, Song X. In vitro inhibitory effects of bergein on human liver cytochrome p450 enzymes. *Pharm Biol [Internet]*. 2018;56(1):620–5. Available from: <https://doi.org/10.1080/13880209.2018.1525413>
34. Richardson ET, Shukla S, Sweet DR, Wearsch PA, Tschlis PN, Henry Boom W, et al. Toll-like receptor 2-dependent extracellular signal-regulated kinase signaling in *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages drives anti-inflammatory responses and inhibits Th1 polarization of responding T cells. *Infect Immun*. 2015;83(6):2242–54.
35. Dwivedi VP, Bhattacharya D, Yadav V, Singh DK, Kumar S, Singh M, et al. The phytochemical bergein enhances T helper 1 responses and anti-mycobacterial immunity by activating the MAP



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DE BERGININA E DERIVADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Diana Mendes do Nascimento Veloso, Patrícia Danielle Oliveira de Almeida, Emersom Silva Lima

kinase pathway in macrophages. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7(MAY):1–9.

36. Kumar S, Sharma C, Kaushik SR, Kulshreshtha A, Chaturvedi S, Nanda RK, et al. The phytochemical bergenin as an adjunct immunotherapy for tuberculosis in mice. *J Biol Chem.* 2019;294(21):8555–63.

37. Qi Q, Dong Z, Sun Y, Li S, Zhao Z. Protective effect of bergenin against cyclophosphamide-induced immunosuppression by immunomodulatory effect and antioxidation in balb/c mice. *Molecules.* 2018;23(10).

38. Shi X, Xu M, Luo K, Huang W, Yu H, Zhou T. Anticancer activity of bergenin against cervical cancer cells involves apoptosis, cell cycle arrest, inhibition of cell migration and the STAT3 signalling pathway. *Exp Ther Med.* 2019;3525–9.

39. Pavan Kumar P, Siva B, Venkateswara Rao B, Dileep Kumar G, Lakshma Nayak V, Nishant Jain S, et al. Synthesis and biological evaluation of bergenin-1,2,3-triazole hybrids as novel class of anti-mitotic agents. *Bioorg Chem [Internet].* 2019;91(April):103161. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103161>

40. Shen M, Li H, Yuan M, Jiang L, Zheng X, Zhang S, et al. Preparation of bergenin - Poly (lactic acid) polymers and in vitro controlled release studies. *Int J Biol Macromol [Internet].* 2018;116:354–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.04.118>

41. de Oliveira GAL, da Silva Oliveira GL, Nicolau LAD, Mafud AC, Batista LF, Mascarenhas YP, et al. Bergenin from *Peltophorum dubium*: Isolation, Characterization, and Antioxidant Activities in Non-Biological Systems and Erythrocytes. *Med Chem (Los Angeles).* 2017;13(6):592–603.

42. Yun J, Lee Y, Yun K, Oh S. Bergenin decreases the morphine-induced physical dependence via antioxidative activity in mice. *Arch Pharm Res.* 2015;38(6):1248–54.

43. Rashid K, Sil PC. Curcumin ameliorates testicular damage in diabetic rats by suppressing cellular stress-mediated mitochondria and endoplasmic reticulum-dependent apoptotic death. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis [Internet].* 2015;1852(1):70–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.11.007>

44. Sanjeev S, Murthy MK, Sunita Devi M, Khushboo M, Renthlei Z, Ibrahim KS, et al. Isolation, characterization, and therapeutic activity of bergenin from marlberry (*Ardisia colorata* Roxb.) leaf on diabetic testicular complications in Wistar albino rats. *Environ Sci Pollut Res.* 2019;26(7):7082–101.

45. Ji Y, Wang D, Zhang B, Lu H. Bergenin Ameliorates MPTP-Induced Parkinson's Disease by Activating PI3K/Akt Signaling Pathway. *J Alzheimer's Dis.* 2019;72(3):823–33.