

O gênero Piper e atividades antineoplásica e citotóxica *in vitro* e *in silico* do Dilapiol: Um fenilpropanoide promissor

The Piper genus and the *in vitro* and *in silico* antineoplastic and cytotoxic activities of Dilapiol: a promising phenylpropanoid

Cléber José da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9871-4228>

Universidade Federal de Pernambuco – Departamento de Antibióticos

E-mail: cleber.josesilva@ufpe.br

Jaciana dos Santos Aguiar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6097-8065>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: jaciana.aguiar@ufpe.br

RESUMO

As espécies do gênero Piper, são amplamente descritas na literatura por suas propriedades biológicas como antineoplásica e citotóxica, parte destas atividades se tem atrelado a um dos principais componentes fitoquímicos, o Dilapiol, encontrado principalmente em *Piper aduncum L.* O objetivo deste estudo foi avaliar o potencial anticâncer de espécies de Piper, com ênfase em *P. aduncum L.*, além de analisar a atividade antineoplásica *in vitro* e *in silico* do Dilapiol através de uma revisão da literatura. Vinte artigos foram selecionados, no período entre 2010 a 2024. O Dilapiol apresentou atividade citotóxica frente a linhagem de células tumorais, bem como apresentou propriedades antiproliferativas, interrompendo o ciclo celular na fase G0/G1, e seus efeitos antimigratórios foram associados à desestruturação dos filamentos de actina. Modelos de modelagem molecular reforçaram esses achados biológicos, sugerindo que o Dilapiol pode ter um perfil farmacocinético favorável devido à sua natureza hidrofóbica, facilitando a permeação através das membranas celulares tumorais.

Palavras-chave: Piper; Compostos Fitoquímicos; Dilapiol; Anticâncer.

ABSTRACT

Species of the Piper genus are widely described in the literature for their biological properties such as antineoplastic and cytotoxic, part of these activities have been linked to one of the main phytochemical components, Dilapiol, found mainly in *Piper aduncum L.* The objective of this study was to evaluate the anticancer potential of Piper species, with an emphasis on *P. aduncum L.*, in addition to analyzing the *in vitro* and *in silico* antineoplastic activity of Dilapiol through a literature review. Twenty articles were selected, from 2010 to 2024. Dilapiol showed cytotoxic activity against tumor cell lines, as well as antiproliferative properties, interrupting the cell cycle in the G0/G1 phase, and its antimigratory effects were associated with the rupture of the actin filament. Molecular modeling models reinforced these biological findings, suggesting that Dilapiol may have a favorable pharmacokinetic profile due to its hydrophobic nature, facilitating permeation through tumor cell membranes.

Keywords: Piper; Phytochemical Compounds; Dilapiol; Anticancer.

INTRODUÇÃO

O gênero *Piper*, o maior da família piperaceae, é composto por espécies que são conhecidas na literatura por suas propriedades anticancerígenas. Muitas espécies dentro deste gênero, como *Piper nigrum* Linn., (pimenta-do-reino), *Piper betle* L., (folha de betel), *Piper longum* L. (pimenta-longa) e *Piper aduncum* L. (pimenta-de-macaco) possuem compostos bioativos que demonstraram atividade significativa na inibição do crescimento de células tumorais. Os variados componentes fitoquímicos, como alcalóides, terpenos e fenilpropanóides presentes nessas plantas têm sido investigados por suas potenciais propriedades antineoplásica e citotóxica. Além de atividades anticancerígenas, algumas espécies de *Piper* também exibem atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas, destacando-se como importantes recursos na pesquisa e desenvolvimento de novas terapias contra o câncer (JEDDI et al., 2023).

Entre as espécies mencionadas anteriormente, *P. aduncum* L., que se encontra amplamente distribuída em regiões tropicais da América do Sul e Central, tem sido extensivamente estudada devido às suas propriedades medicinais. Estas incluem atividades antimicrobiana, antioxidante e inseticida, atribuídas principalmente ao seu composto majoritário, o Dilapiol, um fenilpropanoide reconhecido por suas potenciais propriedades citotóxicas e antineoplásicas frente a células tumorais (COSSOLIN et al., 2019).

Estudos *in vitro*, utilizando extratos de *P. aduncum* L. têm demonstrado capacidade de inibir a proliferação celular e induzir apoptose em diversas linhagens celulares tumorais. Esses efeitos foram atribuídos principalmente ao Dilapiol, que apresentou atividade citotóxica em experimentos laboratoriais. A apoptose, é um dos mecanismos pelos quais este composto pode exercer seu efeito antitumoral, interrompendo o ciclo celular e induzindo a morte seletiva de células cancerígenas sem afetar as células normais (POTZERNHEIM et al., 2012).

Além dos estudos *in vitro*, abordagens *in silico* têm sido utilizadas para aprofundar o entendimento dos mecanismos de ação do Dilapiol em nível molecular. Modelos computacionais têm sido empregados para prever interações moleculares entre o Dilapiol e alvos específicos dentro das células tumorais, ajudando a elucidar os possíveis caminhos bioquímicos envolvidos na atividade citotóxica observada experimentalmente. Essas simulações computacionais são essenciais para complementar os dados obtidos em

estudos laboratoriais e podem orientar o desenvolvimento de novos compostos baseados em Dilapiol com potencial terapêutico (COSSOLIN et al., 2019; JEDDI et al., 2023).

A combinação de abordagens *in vitro* e *in silico* tem destacado o potencial terapêutico de *P. aduncum L.* e do Dilapiol como agentes anticancerígenos promissores. Esses estudos fornecem uma base sólida para investigações futuras, visando não apenas entender melhor os mecanismos de ação desses compostos, mas também explorar suas potenciais aplicações clínicas. Avanços nessa área podem abrir caminho para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e menos tóxicas para o tratamento de diferentes tipos de câncer, utilizando compostos naturais derivados de plantas como alternativas viáveis aos tratamentos convencionais (KOEDUKA, 2014; KOEDUKA et al., 2009, 2020). Portanto, o presente estudo tem como objetivo avaliar o potencial anticâncer de espécies de Piper, com ênfase em *P. aduncum L.*, além de analisar a atividade antineoplásica e citotóxica *in vitro* e *in silico* do Dilapiol através de uma revisão da literatura.

METODOLOGIA

O presente estudo foi do tipo transversal e qualitativo, realizado através de uma revisão da literatura pela análise de trabalhos selecionados entre 2010 e 2024. Foi realizada uma busca eletrônica por publicações utilizando as bases de dados ScienceDirect, National Library Of Medicine (PubMed) e Web Of Science. Os descritores utilizados em inglês foram: *Piper*, *Phytochemicals*, *Dilapiol* e *Anticancer* em buscas isoladas ou combinadas utilizando o operador booleano “AND”, de acordo com a necessidade. Somente artigos no idioma inglês com acesso completo ao conteúdo e que estavam dentro do espaço de tempo proposto, foram selecionados. Os trabalhos que não se enquadraram no período selecionado, teses, dissertações, e os que não abordaram o objetivo principal do presente estudo foram excluídos. Os artigos encontrados na busca inicial foram “filtrados” através da análise do título e do resumo de acordo com a adequação ao objetivo do estudo, e os que se adequaram foram selecionados para leitura na íntegra. Um total de vinte artigos foram utilizados para construção dos resultados deste estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Espécies de Piper com potencial terapêutico para o tratamento do câncer

O gênero Piper é amplamente conhecido por suas diversas espécies de plantas, muitas das quais têm sido utilizadas historicamente em práticas etnofarmacológicas para uma variedade de condições de saúde como tratamento de doenças de pele, erisipela, dores de cabeça e estômago, catapora, infecção urinária e reumatismo. Essas plantas são valorizadas por suas propriedades medicinais, e algumas delas têm sido objeto de estudos científicos devido ao seu potencial no combate a doenças como o câncer (HAI et al., 2023).

Entre as espécies destaca-se *Piper nigrum* Linn., (Figura 1a) conhecido popularmente como pimenta-do-reino. Estudos indicam que o óleo essencial desta espécie possui compostos bioativos como o β -cariofileno, que apresentou atividade anticancerígena em linhagens de células humanas de adenocarcinoma mamário (MDA-MB-231), carcinoma epitelióide (PANC-1), adenocarcinoma ovariano (SKOV-3), adenocarcinoma prostático (PC-3) e câncer cervical (Hela) com CI_{50} entre 10 e 20 μ M (KANNIAH et al., 2021). Já *Piper betle* L., (Figura 1b) conhecido como folha de betel, amplamente utilizado em várias práticas etnomedicinais na Ásia, como uso do chá das suas folhas para tratar infecções de garganta e doenças de pele. Estudos têm investigado os potenciais efeitos anticancerígenos das folhas de betel devido à presença de compostos como o hidroxí-chavicol, que mostrou atividade inibitória com valores de CI_{50} para linhagens de células cancerígenas de melanoma (B16F10) de 7,47 μ M e células de câncer de colon (HT-29) com 6,93 μ M (OLIVEIRA et al., 2015).

Outra espécie, *Piper longum* L., (Figura 1c) conhecida como pimenta-longa, também tem sido objeto de pesquisa por seus potenciais benefícios à saúde, incluindo propriedades antitumorais. O extrato etanólico desta espécie contém substâncias ativas, como alcaloides e lignanas, que demonstraram atividade antiproliferativa e apoptótica em estudos pré-clínicos (PARVEEN et al., 2023).

Piper aduncum L., (Figura 1d) conhecida popularmente como pimenta-de-macaco, é uma planta amplamente distribuída em regiões tropicais da América Central e do Sul, incluindo Brasil, México, Colômbia, Venezuela, Peru e outros países da região. Esta espécie é caracterizada por suas folhas aromáticas e pequenos frutos vermelhos,

sendo frequentemente encontrada em florestas tropicais úmidas e áreas de vegetação secundária (COSSOLIN et al., 2019).

Figura 1: Espécies do gênero Piper



Fonte: <https://naturezaterraquea.wordpress.com/2017/06/23/sexta-selvagem-aperta-ruao/>

P. aduncum destaca-se por seu potencial etnofarmacológico como propriedades antifúngicas, antiparasitárias e anti-inflamatórias, além de seu uso em tratamentos para problemas respiratórios e digestivos. Culturas indígenas e comunidades locais em várias partes de seu habitat tradicional utilizam partes da planta, como folhas e frutos, em diversas preparações medicinais (POTZERNHEIM et al., 2012).

A planta é reconhecida por seu óleo essencial, rico em compostos bioativos como sesquiterpenos, fenóis e fenilpropanoides, a destacar o Dilapiol, seu componente majoritário. Estudos têm investigado esses compostos e confirmado suas atividades biológicas, como citotóxica e antineoplásica, contribuindo para o potencial farmacológico de *P. aduncum* (DURANT-ARCHIBOLD; SANTANA; GUPTA, 2018).

Além de suas aplicações na medicina tradicional, esta espécie também tem sido objeto de estudos agrônômicos e ambientais, devido ao seu rápido crescimento e capacidade de adaptação a diferentes condições climáticas. É uma espécie que pode ser explorada de forma sustentável para a produção de óleos essenciais e outros extratos de interesse farmacêutico, promovendo assim o uso responsável dos recursos naturais. Diante disto, *P. aduncum* representa não apenas uma planta com significativo valor etnofarmacológico nas culturas indígenas da América Latina, mas também uma fonte de compostos bioativos com potencial terapêutico que continua a ser explorada tanto na medicina tradicional quanto na pesquisa científica moderna (MGBEAHURUIKE et al., 2017).

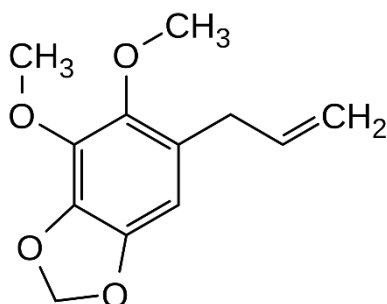
Embora promissores, é importante notar que a maioria dos estudos sobre o uso etnofarmacológico de espécies do gênero Piper para o tratamento do câncer ainda está em estágios iniciais. Mais pesquisas são necessárias para compreender os mecanismos

de ação desses compostos e para avaliar sua eficácia e segurança em seres humanos. A padronização dos extratos vegetais e a realização de estudos clínicos são essenciais para validar essas práticas tradicionais e explorar seu potencial como complemento aos tratamentos convencionais contra o câncer (MGBEAHURUIKE et al., 2017).

O Dilapiol e atividade antineoplásica

O dilapiol (Figura 2) é um composto natural encontrado em várias plantas, incluindo espécies do gênero *Piper*, como *Piper aduncum*. Este composto tem despertado interesse na pesquisa científica devido às suas potenciais propriedades biológicas, como antimicrobiana e antiinflamatória, incluindo atividade citotóxica em células cancerígenas (FERREIRA et al., 2014).

Figura 2: Estrutura química do fenilpropanóide Dilapiol.



Fonte: O autor

Estudos *in vitro* têm demonstrado que o dilapiol possui atividade antiproliferativa significativa em diferentes linhagens celulares de câncer. Por exemplo, pesquisas realizadas utilizando culturas de células de adenocarcinoma de pulmão (A549) e câncer de mama (MDA-MB-231 e MCF-7) mostraram que o dilapiol pode induzir apoptose e inibir o crescimento celular de maneira dose-dependente (RAZZAGHI-ABYANEH et al., 2007).

Os mecanismos exatos pelos quais o dilapiol exerce sua atividade citotóxica ainda estão sendo investigados, mas evidências sugerem que ele pode atuar interferindo em vias de sinalização celular envolvidas na sobrevivência e proliferação das células tumorais. Além disso, o dilapiol também tem demonstrado potencial em reduzir a angiogênese, o que é crucial para o crescimento e a disseminação do câncer (WU et al., 2019).

Estudos recentes têm investigado o impacto específico do dilapiol, demonstrando sua capacidade de induzir apoptose em linhagens de células tumorais, ao mesmo tempo em que apresenta uma toxicidade reduzida em células não tumorais. Esse achado sugere um potencial terapêutico promissor, já que a seletividade do dilapiol pode ajudar a mitigar os efeitos adversos em células saudáveis, um aspecto crucial na prática da quimioterapia convencional. Além de sua atividade citotóxica, estudos sugerem que o dilapiol também parece modular diversos processos celulares relacionados à progressão tumoral, bem como, evidências preliminares apontam que o dilapiol pode inibir a migração celular, potencialmente afetando a metastização do câncer (MOHD AMIN et al., 2022; WU et al., 2019).

Corroborando com o supracitado, um estudo utilizando o Dilapiol, apontou que este composto apresentou efeito citotóxico significativo frente a linhagem celular de mama humana (MCF-7) em 48 e 72 h de incubação com o CI_{50} em 92,1 μM e 63,1 μM , respectivamente (MOHD AMIN et al., 2022). Em um estudo *in vivo* realizado em camundongos com xenotransplantes de adenocarcinoma de colon humano (COLO 205), tratados com Dilapiol, observou-se uma significativa redução no volume do tumor em comparação ao grupo controle. Além disso, houve regulação positiva das proteínas reguladoras da fase G0/G1 (p53 e p21/Cip1) e da proteína supressora de invasão (E-caderina), enquanto a ciclina D1 foi regulada negativamente (WU et al., 2019).

Outro estudo investigou o potencial do Dilapiol como um agente pró-oxidante, induzindo a liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS) em linhagem celular de mama (MDA-MB-231). Além disso, evidenciou propriedades antiproliferativas, interrompendo o ciclo celular na fase G0/G1, e seus efeitos antimigratórios foram associados à desestruturação dos filamentos de actina, possivelmente inibindo a proliferação celular tumoral. Modelos de modelagem molecular reforçaram esses achados biológicos, sugerindo que o dilapiol pode ter um perfil farmacocinético favorável devido à sua natureza hidrofóbica, facilitando a permeação através das membranas celulares tumorais (FERREIRA et al., 2014)

Esses achados são suportados por investigações que destacam a capacidade do dilapiol de interagir com componentes celulares críticos, como a actina, essencial para a motilidade celular. Assim, o dilapiol não apenas apresenta citotoxicidade seletiva, mas também pode influenciar múltiplos aspectos do comportamento celular tumoral,

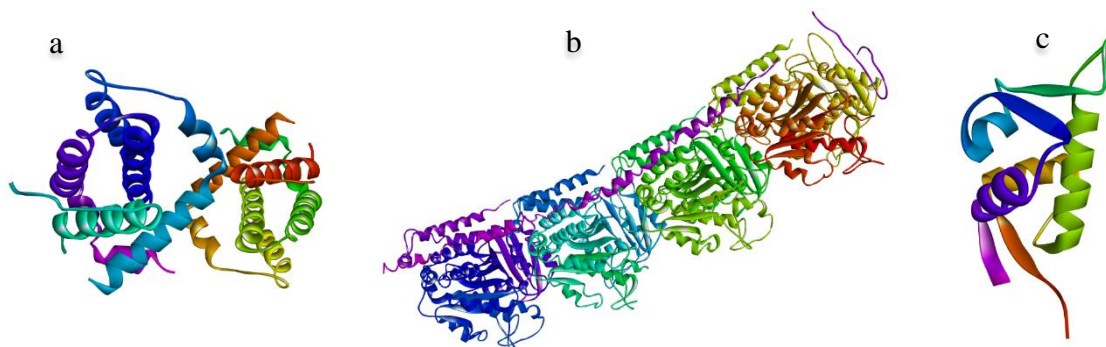
emergindo como um candidato promissor para o desenvolvimento de terapias anticâncer mais eficazes e seguras (BARROS et al., 2023).

Docking Molecular na descoberta de moléculas promissoras contra o Câncer

Estudos apontam que a interação entre fenilpropanóides e alguns terpenóides, com componentes celulares específicos como as proteínas Bcl2-xL, tubulinas e MDM2 (Figura 3), abrem perspectivas interessantes na pesquisa de tratamentos para o câncer. Se tratando do Dilapiol, a presença de duas metoxilas (-OCH₃) e dois oxigênios fazendo parte de sua cadeia carbonada fechada, sugere que este composto possui potencial para estabelecer interações via pontes de hidrogênio com estruturas macromoleculares, como as proteínas. Os oxigênios presentes no Dilapiol são capazes de aceitar hidrogênios, o que é ideal para formar ligações com grupos amino (-NH), carboxila (-COOH) e outros grupos funcionais encontrados nas proteínas (BARROS et al., 2023; KOEDUKA et al., 2023; RAZZAGHI-ABYANEH et al., 2007).

Essa capacidade de formar pontes de hidrogênio é relevante não apenas para a ligação do Dilapiol às proteínas, mas também para sua interação com outras macromoléculas como ácidos nucleicos e carboidratos. Essas interações podem influenciar diretamente a atividade biológica do Dilapiol, incluindo suas propriedades anticancerígenas, ao afetar processos celulares essenciais como a replicação, a transcrição e a síntese proteica. Portanto, a estrutura química do Dilapiol, com seus grupos metoxilas e oxigênios, não só sugere a capacidade de se ligar a diversas estruturas macromoleculares através de pontes de hidrogênio, mas também fundamenta sua investigação como potencial agente terapêutico, especialmente no contexto do tratamento do câncer onde interações específicas com proteínas podem ser exploradas para inibir processos celulares malignos (BARROS et al., 2023; GUPTA; SHARMA; KUMAR, 2018)

Figura 3: Estruturas em 3D das Proteínas a - Bcl2-xL (Cod PDB - 2W3L), b - Tubulina (Cod PDB - 1SA0) e c - MDM2 (Cod PDB - 1T4F)



Fonte: Estruturas em 3D obtidas a partir do Protein Data Bank (PDB)

Bcl2-xL é conhecida por regular negativamente a apoptose, e inibidores dessa proteína podem promover a apoptose de células cancerígenas, contribuindo para potenciais terapias anticâncer. Dilapiol, por sua vez, ao interagir com Bcl2-xL de maneira positiva, pode induzir apoptose, representando um alvo promissor para o desenvolvimento de novos medicamentos. Por outro lado, as tubulinas desempenham um papel crucial na estruturação dos microtúbulos, essenciais para funções celulares como transporte intracelular e divisão celular. Compostos como colchicina, vimblastina e paclitaxel são conhecidos por se ligarem a sítios específicos nas tubulinas, interferindo na polimerização dos microtúbulos e afetando diretamente o ciclo celular. O domínio de ligação da tubulina com a colchicina, representa um alvo significativo para estudos que visam bloquear o ciclo celular em células tumorais, inibindo sua proliferação descontrolada (DOLNIKOVA et al., 2024; ZEFIROV et al., 2022).

Já o docking molecular entre o dilapiol e a proteína MDM2 surge como uma abordagem promissora no desenvolvimento de tratamentos anticâncer inovadores. MDM2 é conhecida por desempenhar um papel crucial na regulação do supressor tumoral p53, sendo frequentemente superexpressa em diversos tipos de câncer, o que contribui para a inibição da apoptose e para o crescimento celular descontrolado. O Dilapiol, demonstrou atividades biológicas diversas, incluindo propriedades anticancerígenas potenciais. O docking molecular permite simular como este fenilpropeno interage com a estrutura tridimensional da proteína MDM2, identificando os locais de ligação e previsões sobre a afinidade e eficácia do composto como inibidor de MDM2 (HUANG et al., 2024).

Ao bloquear a interação entre MDM2 e p53, o Dilapiol poderia potencialmente restaurar a função supressora tumoral da p53, induzindo a apoptose nas células cancerosas

que apresentam essa via suprimida. Isso representa uma estratégia terapêutica inovadora para tratar o câncer, especialmente em casos onde a via p53-MDM2 está desregulada e contribui para a resistência ao tratamento (LI et al., 2024).

Além disso, a utilização do docking molecular permite refinamentos na estrutura química do dilapiol para melhorar sua eficácia e seletividade frente a MDM2, minimizando possíveis efeitos adversos. Essa abordagem computacional complementa os estudos pré-clínicos e clínicos, acelerando o processo de descoberta e desenvolvimento de novos agentes terapêuticos (BRUMMER & ZEISER, 2024).

Fenilpropanoides além de demonstrarem potencial de interação com a proteína MDM2, estudos também sugerem que este composto pode apresentar afinidades químicas com o DNA celular. Essa capacidade sugere que o Dilapiol, poderia interferir no ciclo celular de múltiplas maneiras, possivelmente afetando a estrutura dos microtúbulos, e influenciando processos relacionados ao DNA, como replicação e reparo. Essas propriedades fazem do Dilapiol um candidato interessante para investigações adicionais como agente terapêutico potencial contra o câncer, explorando suas múltiplas vias de ação dentro da célula (SOMIAH; TAP, 2024).

Em suma, a pesquisa sobre interações de compostos como Dilapiol com Bcl2-xL, tubulinas, MDM2 e DNA representa uma área promissora no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas contra o câncer, aproveitando mecanismos biológicos chave para induzir a morte seletiva de células tumorais e bloquear seu ciclo de divisão descontrolada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos ressaltam a relevância da biodiversidade brasileira e sua vasta farmacopeia natural para a investigação de novos tratamentos contra o câncer. Óleos essenciais, extratos e moléculas como o Dilapiol, derivados do gênero Piper, mostram um potencial significativo como fonte de compostos bioativos com atividade antineoplásica contra células cancerígenas. No entanto, apesar de promissoras, é crucial notar que a maioria das pesquisas até agora foi conduzida em ambiente *in vitro*, necessitando de mais estudos em modelos animais e, potencialmente, ensaios clínicos em humanos, para avaliar a eficácia do Dilapiol. Além disso, a segurança e a toxicidade do Dilapiol também requerem investigações adicionais para determinar sua viabilidade como agente terapêutico contra o câncer.

REFERÊNCIAS

- BABA, M.; ITO, M. Cloning of the cytochrome P450 enzyme from *Perilla frutescens* involved in nothoapiole biosynthesis. **Journal of Natural Medicines**, v. 75, n. 3, p. 577–589, 29 jun. 2021.
- BARROS, A. M. C. et al. Antileishmanial and cytotoxic activity of dillapiole n-butyl ether. **Acta Amazonica**, v. 53, n. 4, p. 285–293, 2023.
- BRUMMER, T.; ZEISER, R. The role of the MDM2/p53 axis in antitumor immune responses. **Blood**, v. 143, n. 26, p. 2701–2709, 27 jun. 2024.
- COSSOLIN, J. F. S. et al. Cytotoxicity of *Piper aduncum* (Piperaceae) essential oil in brown stink bug *Euschistus heros* (Heteroptera: Pentatomidae). **Ecotoxicology**, v. 28, n. 7, p. 763–770, 28 set. 2019.
- DOLNIKOVA, A. et al. Blockage of BCL-XL overcomes venetoclax resistance across BCL2+ lymphoid malignancies irrespective of BIM status. **Blood Advances**, v. 8, n. 13, p. 3532–3543, 9 jul. 2024.
- DURANT-ARCHIBOLD, A. A.; SANTANA, A. I.; GUPTA, M. P. Ethnomedical uses and pharmacological activities of most prevalent species of genus *Piper* in Panama: A review. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 217, p. 63–82, maio 2018.
- FERREIRA, A. K. et al. Cytotoxic effects of dillapiole on MDA-MB-231 cells involve the induction of apoptosis through the mitochondrial pathway by inducing an oxidative stress while altering the cytoskeleton network. **Biochimie**, v. 99, p. 195–207, abr. 2014.
- GUPTA, M.; SHARMA, R.; KUMAR, A. Docking techniques in pharmacology: How much promising? **Computational Biology and Chemistry**, v. 76, p. 210–217, out. 2018.
- HAI, C. T. et al. Anticancer activity of *Piper chaudiocanum* essential oils and essential oil-mediated silver nanoparticles. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 108, p. 104621, jun. 2023.
- HUANG, Y. et al. p53/MDM2 signaling pathway in aging, senescence and tumorigenesis. **Seminars in Cancer Biology**, v. 101, p. 44–57, jun. 2024.
- JEDDI, M. et al. Antimicrobial, antioxidant, α -amylase and α -glucosidase inhibitory activities of a chemically characterized essential oil from *Lavandula angustifolia* Mill.,: in vitro and in silico investigations. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 111, p. 104731, dez. 2023.
- KANNIAH, P. et al. Green synthesis of antibacterial and cytotoxic silver nanoparticles by *Piper nigrum* seed extract and development of antibacterial silver based chitosan nanocomposite. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 189, p. 18–33, out. 2021.
- KOEDUKA, T. et al. Biosynthesis of *t*-Anethole in Anise: Characterization of *t*-Anol/Isoeugenol Synthase and an *O*-Methyltransferase Specific for a C7-C8 Propenyl Side Chain. **Plant Physiology**, v. 149, n. 1, p. 384–394, 6 jan. 2009.

- KOEDUKA, T. The phenylpropene synthase pathway and its applications in the engineering of volatile phenylpropanoids in plants. **Plant Biotechnology**, v. 31, n. 5, p. 401–407, 2014.
- KOEDUKA, T. et al. Biochemical characterization of the jasmonic acid methyltransferase gene from wasabi (<i>Eutrema japonicum</i>). **Plant Biotechnology**, v. 37, n. 3, p. 389–392, 25 set. 2020.
- KOEDUKA, T. et al. Biosynthesis of dillapiole/apiole in dill (*Anethum graveolens*): characterization of regioselective phenylpropene *O*-methyltransferase. **The Plant Journal**, v. 113, n. 3, p. 562–575, 29 fev. 2023.
- LI, H. et al. An overview of PROTACs targeting MDM2 as a novel approach for cancer therapy. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 272, p. 116506, jun. 2024.
- LI, J.; FU, A.; ZHANG, L. An Overview of Scoring Functions Used for Protein–Ligand Interactions in Molecular Docking. **Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences**, v. 11, n. 2, p. 320–328, 15 jun. 2019.
- MGBEAHURUIKE, E. E. et al. Bioactive compounds from medicinal plants: Focus on Piper species. **South African Journal of Botany**, v. 112, p. 54–69, set. 2017.
- MOHD AMIN, I. et al. CYTOTOXIC EFFECT OF DILLAPIOLE ON HUMAN BREAST CANCER MCF-7 CELLS. **Malaysian Applied Biology**, v. 51, n. 4, p. 29–35, 31 out. 2022.
- OLIVEIRA, P. F. DE et al. Cytotoxicity screening of essential oils in cancer cell lines. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 25, n. 2, p. 183–188, mar. 2015.
- PARVEEN, S. et al. Enhanced therapeutic efficacy of Piperlongumine for cancer treatment using nano-liposomes mediated delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 643, p. 123212, ago. 2023.
- PAULI, A.; KUBECZKA, K.-H. Antimicrobial Properties of Volatile Phenylpropanes. **Natural Product Communications**, v. 5, n. 9, p. 1934578X1000500, 1 set. 2010.
- POTZERNHEIM, M. C. L. et al. Chemical characterization of essential oil constituents of four populations of Piper aduncum L. from Distrito Federal, Brazil. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 42, p. 25–31, jun. 2012.
- RAZZAGHI-ABYANEH, M. et al. Dillapiol and Apiol as Specific Inhibitors of the Biosynthesis of Aflatoxin G₁ in *Aspergillus parasiticus*. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 71, n. 9, p. 2329–2332, 23 set. 2007.
- SHEN, C. et al. From machine learning to deep learning: Advances in scoring functions for protein–ligand docking. **WIREs Computational Molecular Science**, v. 10, n. 1, 27 jan. 2020.
- SOMAIHAH, N.; TAP, W. MDM2-p53 in liposarcoma: The need for targeted therapies with novel mechanisms of action. **Cancer Treatment Reviews**, v. 122, p. 102668, jan. 2024.

TEMML, V.; KUTIL, Z. Structure-based molecular modeling in SAR analysis and lead optimization. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 19, p. 1431–1444, 2021.

WU, K.-H. et al. Study of the antitumor mechanisms of apiole derivatives (AP-02) from *Petroselinum crispum* through induction of G0/G1 phase cell cycle arrest in human COLO 205 cancer cells. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 19, n. 1, p. 188, 27 dez. 2019.

ZEFIROV, N. A. et al. Podophyllotoxin esters with alicyclic residues: an insight into the origin of microtubule-curling effect in cancer cells. **Mendeleev Communications**, v. 32, n. 2, p. 173–175, mar. 2022.