

REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE ATIVIDADE ANTITUMORAL DE MICROALGAS E CIANOBACTÉRIAS

REVISIÓN INTEGRADORA SOBRE LA ACTIVIDAD ANTITUMORAL DE MICROALGAS Y CIANOBACTÉRIAS

INTEGRATIVE REVIEW ABOUT ANTITUMORAL ACTIVITY FROM MICROALGAE AND CYANOBACTERIUM

Raquel Pedrosa Bezerra
rpbezerra@yahoo.com.br

Maria Carla Santana de Arruda
Mcarlla05@gmail.com

Priscilla Régia de Andrade Calaça
priscilla.calaca@hotmail.com

Vivianne Lays Ribeiro Cavalcanti
vivianecavalcanti@outlook.com

Romero Marcos Pedrosa Costa Brandão
romero_brandao@yahoo.com.br

Ana Lúcia Figueiredo Porto
analuporto@yahoo.com.br

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil.

Resumo

O câncer é considerado um problema de saúde pública e atualmente sua incidência tem aumentado em todo o mundo. Infelizmente, os métodos convencionais empregados no tratamento são causadores de efeitos colaterais incômodos, impulsionando a busca por novas terapias, principalmente de fontes naturais. As microalgas e cianobactérias tem demonstrado potencial no tratamento antitumoral, despertando interesse em pesquisas¹ científicas. Esta revisão integrativa, utilizou artigos originais que analisaram a atividade antitumoral de bioativos extraídos de microalgas ou cianobactérias em modelos experimentais *in vitro* e/ou *in vivo* publicados em língua inglesa nas bases de dados PubMed (NCBI), Google scholar e os periódicos da CAPES entre 2009 e 2019. 107 artigos atenderam aos critérios de elegibilidade. Estes apresentaram 58 diferentes gêneros de microalgas e cianobactérias, sendo os gêneros *Spirulina* sp. e *Chlorella* sp. os mais relatados. O extrato aquoso e os compostos purificados ficocianina e β -caroteno são os mais promissores em diferentes linhagens, principalmente MCF-7 de tumor mamário. O principal mecanismo de ação destes compostos foi a inibição da proliferação de células tumorais. O número de artigos publicados sobre atividade antitumoral de bioativos obtidos destes microrganismos é crescente, no entanto a identificação dos compostos e o conhecimento sobre seus mecanismos de ação ainda são limitados.

PALAVRAS CHAVE: Bioativos. Microrganismos. Fotossintetizantes. Câncer. Biotecnologia.

Resumen

El cáncer es considerado un problema de salud pública y su incidencia se está aumentando en todo el mundo. Desafortunadamente, los métodos convencionales utilizados en el tratamiento causan efectos

¹ *Contribuidores e Agências de fomento:* Fundação de Amparo à Ciência e tecnologia do estado de Pernambuco- FACEPE e CAPES (001)

secundarios incómodos, lo que impulsa la búsqueda de nuevas terapias, principalmente de fuentes naturales. Las microalgas y las cianobacterias han demostrado potencial en el tratamiento antitumoral, despertando interés en la investigación científica. Esta revisión integradora utilizó artículos originales que analizaron la actividad antitumoral de bioactivos extraídos de microalgas o cianobacterias en modelos experimentales *in vitro* y / o *in vivo* publicados en inglés en las bases de datos PubMed (NCBI), Google Scholar y las revistas de CAPES entre 2009 y 2019. 107 artículos cumplieron con los criterios de elegibilidad. de microalgas y cianobacterias, siendo los géneros *Spirulina* sp. y *Chlorella* sp. fueron los más reportados. El extracto acuoso y los compuestos purificados de ficocianina y β -caroteno son los más prometedores en diferentes cepas, principalmente MCF-7 de tumor mamario. El principal mecanismo de acción de estos compuestos fue la inhibición de la proliferación de células tumorales. El número de artículos publicados sobre la actividad antitumoral de los agentes bioactivos obtenidos de estos microorganismos está aumentando, sin embargo, la identificación de compuestos y el conocimiento sobre sus mecanismos de acción aún son limitados.

PALABRAS CLAVE: Bioactivo. Microorganismos. Fotos sintetizadores. Cáncer. Biotecnología.

Abstract

Cancer is considered a public health problem and its incidence is currently increasing worldwide. Unfortunately, the conventional methods used in the treatment cause uncomfortable side effects, motivating the search for new therapies, principally from natural sources. Microalgae and cyanobacteria have demonstrated potential in antitumor treatment, arousing interest in scientific research. This integrative review used original articles that analyzed the bioactives' antitumor activity extracted from microalgae or cyanobacteria in experimental models *in vitro* and / or *in vivo* published in English in the databases PubMed (NCBI), Google scholar and the capes journals among 2009 and 2019. 107 articles met the eligibility criteria. These presented 58 different genera of microalgae and cyanobacteria, the genera *Spirulina* sp. and *Chlorella* sp. are the most reported. The aqueous extract and the purified phycocyanin and β -carotene compounds are the most promising in different strains, specially MCF-7 of mammary tumor. The main action mechanism of these compounds was the inhibition of tumor cell proliferation. The number of published articles about antitumor activity of bioactive agents obtained from these microorganisms is increasing, however the identification of compounds and knowledge about their mechanisms of action are still limited.

KEYWORDS: Bioactive. Photosynthetic Microorganisms. Cancer. Biotechnology.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é responsável por um grande número de mortes em todo o mundo (TORRE *et al.* 2016; MARTÍNEZ ANDRADE *et al.* 2018). Segundo estimativas da organização pan-americana da Saúde (OPAS), o câncer é a segunda principal causa de morte no mundo e foi responsável por 9,6 milhões de mortes em 2018. O instituto nacional do câncer (INCA) estima mais de 685 mil incidências de novos casos no ano de 2020 (INCA, 2019). No Brasil, o impacto econômico do câncer no sistema de saúde desperta cada vez mais preocupação devido ao aumento da mortalidade e incidência de novos casos.

Em 2017, foram gastos mais de 3 milhões de reais somente em cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia e iodoterapia e estima-se um aumento nesse valor em 2020 (GADELHA 2018; SIQUEIRA *et al.* 2017). Países que não tenham condições econômicas de oferecer suporte aos seus pacientes poderão ter maiores ocorrências de óbitos ou menor qualidade de sobrevivência. Assim, o câncer pode ser considerado um problema de saúde pública universal (SIEGEL *et al.* 2016). Husejko *et al.*

(2019) afirma que a qualidade da assistência médica pode contribuir diretamente com a recuperação do paciente.

São conhecidos mais de 200 tipos de câncer e muitos podem ocasionar metástases e frequentemente a morte (MARTÍNEZ ANDRADE *et al.* 2018). A ocorrência pode ser causada através da divisão desordenada de células e o processo pode envolver a invasão de tecidos adjacentes e metástase, quando espalhadas para outras partes do corpo através da linfa ou sangue (MAHDI & FARIBA, 2012; SHARIF *et al.* 2014).

Em geral, os tumores primários podem ser tratados por uma combinação de terapias que incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia (ZITVOGEL *et al.* 2008). A quimioterapia utiliza drogas capazes de inibir o crescimento ou destruir as células cancerígenas (EL-HACK *et al.* 2019; SHARIF *et al.* 2014; JABEEN *et al.* 2017). Infelizmente, tratamentos que envolvem as drogas convencionais quimioterápicas comumente são causadores de diversos efeitos colaterais como calvície, perda de apetite, náuseas, anemia, entre outros. (EL-HACK *et al.* 2019; KAYL & MEYERS, 2006). Além destes sintomas físicos, o paciente com câncer precisa enfrentar mudanças associadas ao tratamento que refletem em seu convívio social, como perda de confiança relacionada a alterações na aparência, ansiedade, entre outros (HUSEJKO *et al.* 2019).

Desse modo, é essencial desenvolver um método que seja biocompatível e econômico para o tratamento do câncer e que reduzam os efeitos colaterais (ROYCHOUDHURY *et al.* 2016). Portanto, um dos propósitos biotecnológicos tem sido o desenvolvimento de medicamentos e terapias que contribuam significativamente para o tratamento de doenças malignas, prolongando a vida do paciente e aumentando a qualidade de vida (TOSHKOVA *et al.* 2009). Essas crescentes demandas por novos fármacos com baixos efeitos colaterais destaca para as possibilidades de uso de recursos naturais e renováveis (JABEEN *et al.* 2017). Dentre essas novas fontes, as microalgas e cianobactérias podem ser promissoras como fontes bioativos antitumorais.

Diferentes bioativos com ação anti-hipertensiva, anti-glicêmico, anti-inflamatório, antioxidante, antimicrobiano foram extraídos de microalgas e cianobactérias (KIM & KANG, 2011). Gerwick *et al.* (2008) relata a existência de pelo menos 15 produtos derivados de origem marinha utilizados, especialmente no tratamento de câncer. As microalgas e cianobactérias são organismos ubíquos, produtores de bioativos com ação citotóxicas que podem ser utilizados na quimioterapia (COSTA *et al.* 2013; GALASSO *et al.* 2019; SHANAB *et al.* 2012; TAN, 2013; SIGAMANI *et al.* 2016; TAN, 2007). A diversidade de substâncias química desses organismos pode ser atribuído à necessidade de produzir metabólitos como defesa para sobrevivência em ambientes extremos de temperatura, salinidade, pressão e presença de predadores (KHALIFA *et al.* 2019). Esses produtos naturais têm sido investigados por atuarem no desenvolvimento de diversos tipos de câncer, através da modulação de vários mecanismos como a proliferação celular, diferenciação, apoptose, angiogênese e metástase (DEWI *et al.* 2018). Outra vantagem de utilização desses microrganismos é a capacidade de serem facilmente cultivados, requerem nutrientes simples para seu desenvolvimento e possuem tempos curtos de geração, permitindo uma produção comercial viável de novos fármacos (DEWI *et al.* 2018; FALAISE *et al.* 2016;).

O objetivo desse trabalho é realizar uma revisão integrativa da utilização de microalgas e cianobactérias como fonte de bioativos com atividade antitumoral, fornecendo uma visão geral, sobre os principais gêneros de microalgas e cianobactérias, seus extratos celulares e bioativos isolados, mecanismo de ação e linhagens tumorais descritas na literatura nos últimos 10 anos.

2. MÉTODOS

2.1. Estratégia de pesquisa

A pesquisa foi realizada utilizando os bancos de dados PubMed (NCBI), google acadêmico e periódicos capes. O método de busca utilizou os seguintes termos e palavras-chave: “microalgae anticancer activity”, “cyanobacteria anticancer activity”, “microalgae bioactive”, “cyanobacteria bioactive”, presentes no título, resumo ou palavras-chave. Foram excluídos todos os artigos não-originais, monografias, notas técnicas, dissertações, teses, revisões, capítulos de livro, resumos publicados em eventos científicos.

2.2. Seleção dos artigos

Após a identificação e exclusão das duplicatas, foram examinados os títulos e os resumos. Os artigos selecionados foram avaliados de acordo os critérios de elegibilidade: trabalhos originais que analisaram a atividade antitumoral da biomassa ou bioativos extraídos de microalgas ou cianobactérias em modelos experimentais *in vitro* e/ou *in vivo* publicados em língua inglesa entre janeiro de 2009 e dezembro de 2019.

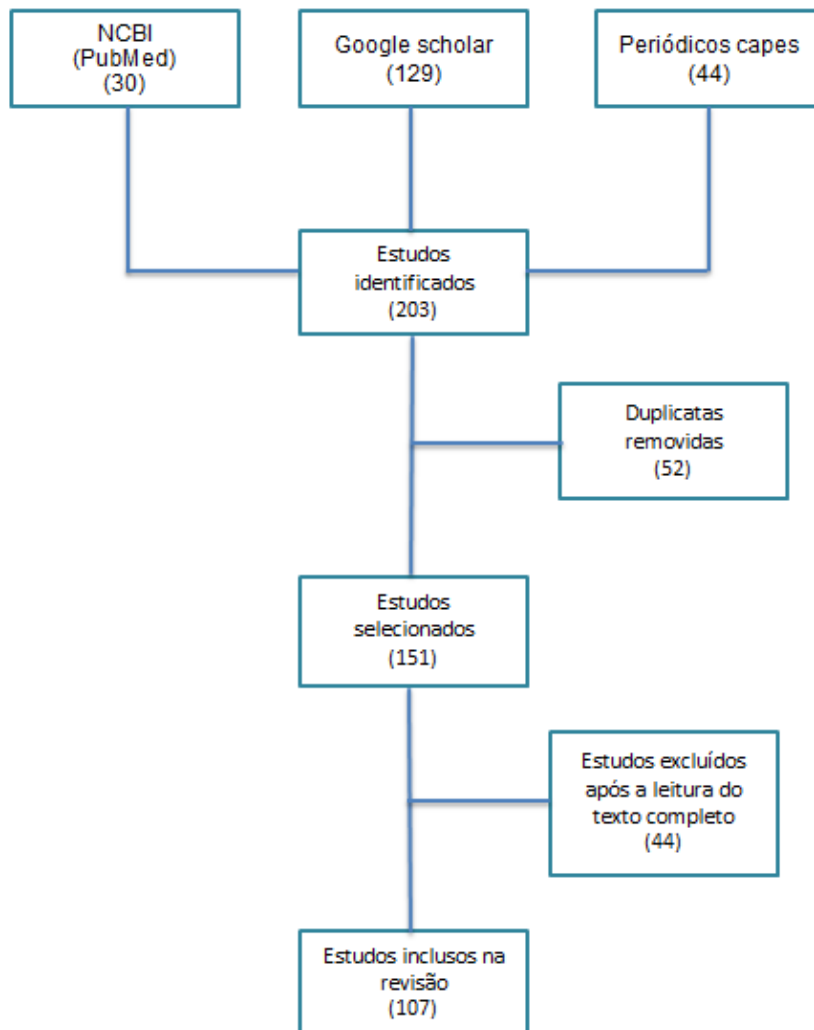
2.3. Análise de dados

Os artigos elegíveis passaram por uma avaliação padronizada de dados, sendo agrupados em uma tabela organizada por ordem cronológica (cujo os dados foram simplificados e expostos em forma de gráfico ao longo da seção dos resultados), contendo as seguintes variáveis: espécie, tipo de câncer e linhagem tumoral, composto bioativo, mecanismo de ação do composto na célula cancerígena, modelo do experimento (*in vivo* ou *in vitro*), autor e ano de publicação. Essas informações foram avaliadas utilizando o recurso de porcentagem numérica objetivando a obtenção de dados quantitativos.

3. RESULTADOS

Foram identificados 203 artigos nas bases de dados NCBI (PubMed), Science Direct e Google Scholar. Dentre estes, 52 artigos foram excluídos por apresentarem duplicidade e 151 artigos foram analisados. Após análise completa do texto, 44 artigos foram excluídos por não atender aos critérios de elegibilidade e apenas 107 artigos foram incluídos nesta revisão (Figura 1)

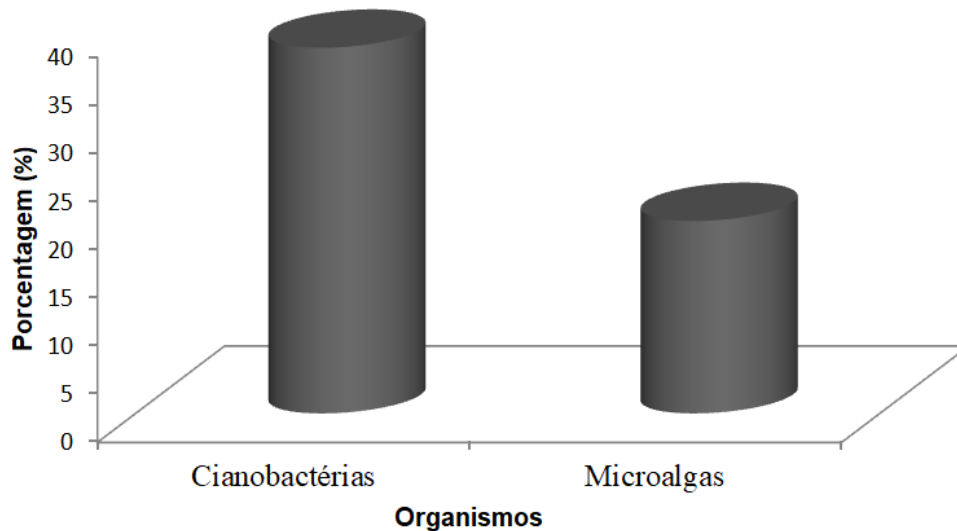
Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos que relataram atividade anticancerígenas da biomassa ou bioativos extraídos de microalgas e cianobactéria presente nos bancos de dados Google scholar, PubMed (NCBI) e periódicos capes, publicados entre os anos.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Como descrito na Figura 2, foram identificados 20 diferentes gêneros de microalgas e 38 diferentes gêneros de cianobactéria, totalizando 58 gêneros com atividade antitumoral. A cianobactéria *Spirulina (Arthrospira)* sp. foi a mais estudada representando 24,29% dos estudos e, dentre as microalgas, *Chlorella* sp. e a *Dunaliella* sp. se destacam representando 19,62% e 12,15%, respectivamente. *Spirulina (Arthrospira)* sp., *Chlorella* sp. e *Dunaliella* sp., são microrganismos GRAS historicamente utilizados na dieta humana devido aos altos valores nutritivos como presença de ácido graxos essenciais, alto teor proteico, aminoácidos essenciais, vitaminas e minerais, além de possuir efeitos benéficos a saúde. Isso pode ter contribuído por serem os microrganismos fotossintetizantes mais estudados em relação a atividade antitumoral.

Figura 2. Porcentagem de cianobactérias e microalgas com atividade antitumoral.

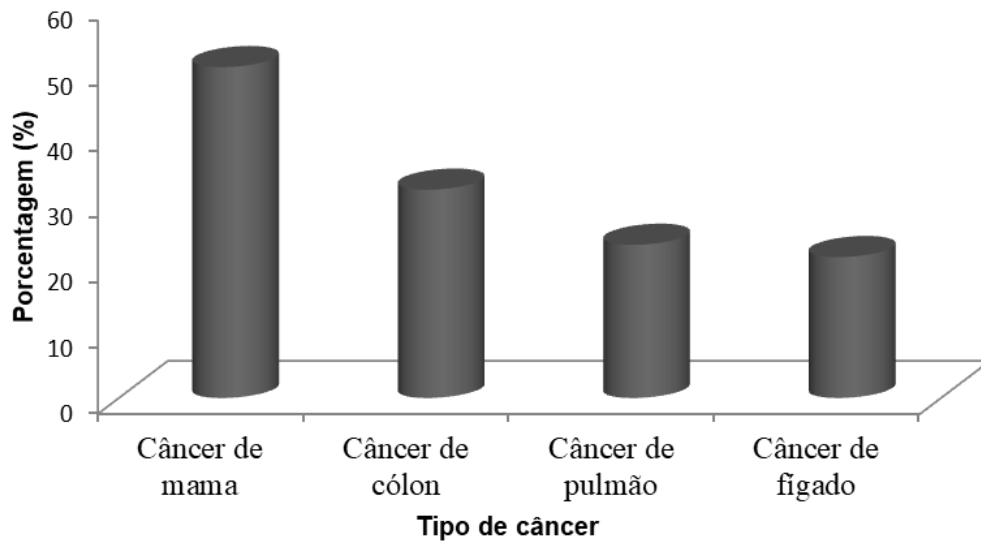


Fonte: Elaborado pelos autores.

Outros gêneros de cianobactérias como *Anabaena* sp., *Nostoc* sp., *Phormidium* sp., *Oscillatoria* sp. também foram relatadas como fonte de compostos com atividade antitumoral. As microalgas *Scenedesmus* sp., *Nannochloropsis* sp., *Leptolyngbya* sp. e *Synechococcus* sp. foram relatada por 4,67% cada uma, enquanto que *Porphyridium*, *Limnothrix*, *Calotrix*, *Cyanobium* e *Cyanothece* em 3,73%. A diatomácea *Phaeodactylum*, *Pseudoanabaena*, *Synechocystis*, *Lyngbya*, *Chlamydomonas* e *Chloromonas* foi utilizada em 2,80%, *Tetraselmis* e *Skeletonema* estão representados por 1,86%. Para todos os outros gêneros, há apenas um artigo cada (0,93%). Embora diferentes gêneros e espécies de microalgas e cianobactéria apresentem bioativos antitumorais, é necessário avaliar a produção em larga escala para viabilizar a sua comercialização. Nesse contexto, *Spirulina* (*Arthrospira*) sp., *Chlorella* sp. e *Dunaliella* sp., são comercializadas como suplemento alimentar em vários países e podem ser consideradas alternativas viáveis para a indústria farmacêutica (DEWI *et al.* 2018).

Foram identificadas 72 linhagens de células tumorais pertencentes a 20 diferentes tipos de tumores. O tipo de célula tumoral mais estudada é o câncer de mama, presente em 50,46% dos trabalhos (Figura 3). Este resultado pode ser devido ao fato do câncer de mama ser atualmente um dos tumores mais frequentes e fatais no mundo (KHALIFA *et al.* 2019). Logo após está o câncer de cólon com 31,77%, pulmão com 23,36%, e o de fígado com 21,49%, considerados os tumores de maior regularidade nos estudos avaliados (Figura 3). O câncer de próstata (8,41%), o câncer de pele e o de colo de útero (7,47%) obtiveram porcentagens semelhantes, e os outros tipos de tumores foram encontradas em menores porcentagens. Esta revisão mostrou que as propriedades antitumorais de bioativos extraídos de microalgas e cianobactérias tem sido avaliada principalmente em células tumorais mamárias. Este tipo de câncer é o mais comum entre as mulheres, sendo também a segunda maior causa de mortes femininas (NASCIMENTO *et al.* 2018; CURADO *et al.* 2011).

Figura 3. Porcentagem dos tipos de tumores utilizados para avaliar a atividade antitumoral de microalgas e cianobactérias.



Fonte: Elaborado pelos autores.

A linhagem de tumor mamário mais utilizada foi a MCF-7 (28,97%), que atualmente possui registro de resistência aos quimioterápicos existentes no mercado por aumentar significativamente a produção de proteínas anti-apoptóticas e impedir o processo de morte celular. (KOVALCHUK *et al.* 2008). Isso impulsiona a busca por alternativas para tratamento antitumoral. De acordo com os dados obtidos, os bioativos extraídos de microalgas e cianobactérias possuem potencial para impedir a proliferação do tumor mamário.

O câncer hepático humano apresentou porcentagem de 18,69% nas células HepG2 e de 2,80% nas Hep-3B. Foram encontradas 9 linhagens tumorais de pulmão, a linhagem A549 é a mais estudada com frequência de 15,88% e as linhagens H1299, H1437, H358, H1650, LTEP-92, CHAGO-K1, CL1-5 e WI38 com 0,93% cada. O câncer de cólon possui a quarta linhagem mais estudada, sendo a HCT116 com destaque de 11,21%, enquanto que a linhagem HT-29 apresentou uma frequência de 5,60%, HCT8, CaCo-2 e SW480 com 2,80%, SW620 1,86% e CT26, RKO, DLD1 e C2BBel com 0,93%. Melanomas também foram influenciados pelos bioativos de microalgas e cianobactérias. As linhagens B16F10 e A375 representam 2,80% e UACC-62, A2058, B16, A431 com 0,93% cada. O câncer de próstata é representado por LNCAP com 3,73%, PC3 com 2,80% e DU145 e PNT2 com 0,93%.

Diferentes células leucêmicas foram identificadas, sendo HL60 a mais estudada representando 4,67%. A células Hela, característica de ensaios de câncer de colo de útero aparece em 7,47% dos trabalhos. As células de tumor mielóide de Graffi induzido em ratos e SH-SY5Y (neuroblastoma), gástrico 56C-7901, AGS e KATO-III representaram 2,80% cada. Carcinoma oral (KB), sarcoma (S180 e MG63) e câncer de pâncreas (PATU 8902; Mia Paca 2 e BxPc-3) aparecem com 1,86%. Outros tipos de células cancerígenas foram identificados com menor frequência, como RCC 786-0 (câncer renal), A172 (glioblastoma) SK-OV3 (câncer de ovário) IEC-6 (tecido epitelial do Intestino), todos com 0,93% cada.

Assim, observa-se que diferentes tipos de câncer também foram controlados por bioativos de microalgas e cianobactérias. O câncer de pulmão possui alto número de incidência em países desenvolvidos e sua taxa de mortalidade é muito alta (CZERWONKA *et al.* 2018) e o câncer colorretal registra mais de um milhão de casos por ano e é conhecido como o terceiro mais frequente em todo o mundo (HODGKINSON *et al.* 2017). Alternativas para o tratamento de tumor são importantes uma vez que estes prejudicam a saúde física e emocional dos pacientes.

A maioria dos estudos avaliaram a atividade antitumoral em modelo *in vitro* (82,24%). Costa *et al.* (2006) e Nerlich & Bachmeier, (2013) relataram que os estudos *in vitro* podem ser considerados vantajosos pois possuem condições controláveis e de simples interpretação, rapidez na obtenção dos resultados, requer infraestruturas mais simples e de menor custo, entre outros benefícios e por isso pode ser utilizada com mais frequência. No entanto, esses testes não permitem avaliar a influência desse bioativos de um modo sistêmico no organismo vivo, e por isso testes *in vivo* são necessários. Na presente revisão, foi possível identificar aproximadamente 11,21% dos trabalhos com atividade *in vitro* e *in vivo*, que permitem a comparações entre os dois modelos de ensaio. Apenas 6,54% apresentaram experimentos somente *in vivo*. Estes estudos foram desenvolvidos em sua maioria em camundongos, apenas um deles em hamsters e nenhum trabalho realiza testes em humanos. As administrações dos compostos mostraram-se variadas, sendo por via sonda gástrica, injeção intraperitoneal, e inclusão na dieta diária e as doses foram aplicadas de acordo com o peso do animal/ por dia ou peso do animal/semana. Testes *in vivo*, normalmente necessitam ser acompanhados durante um longo período de tempo, considerando todas as etapas do experimento, podendo variar de 20 a 98 dias (AKAO *et al.* 2009; GARDEVA *et al.* 2009; RAMOS *et al.* 2010; KONÍCKOVÁ *et al.* 2014; MOGHADDAM *et al.* 2016; RIVA & OREAL, 2016; VAŇKOVÁ *et al.* 2018; GARDEVA *et al.* 2014; CHUANG *et al.* 2014; KUBATKA *et al.* 2015). Outra característica dos estudos *in vivo* é a diversidade da forma como os fármacos são administrados, podendo ser por injeção via intraperitoneal (OFTEDAL *et al.* 2011; SUN *et al.* 2013; MOGHADDAM *et al.* 2016; WANG & ZHANG, 2016; EL-NAGGAR *et al.* 2017; EL-NAGGAR *et al.* 2018), por sonda gástrica ou tubo estomacal (RAMOS *et al.* 2010; SUN *et al.* 2012; KONÍCKOVÁ *et al.* 2014; RIVA & OREAL, 2016; VAŇKOVÁ *et al.* 2018; EL-ATRSH *et al.* 2019), administrado por via oral ou adicionado a dieta diária dos animais (AKAO *et al.* 2009; CHUANG *et al.* 2014; KUBATKA *et al.* 2015).

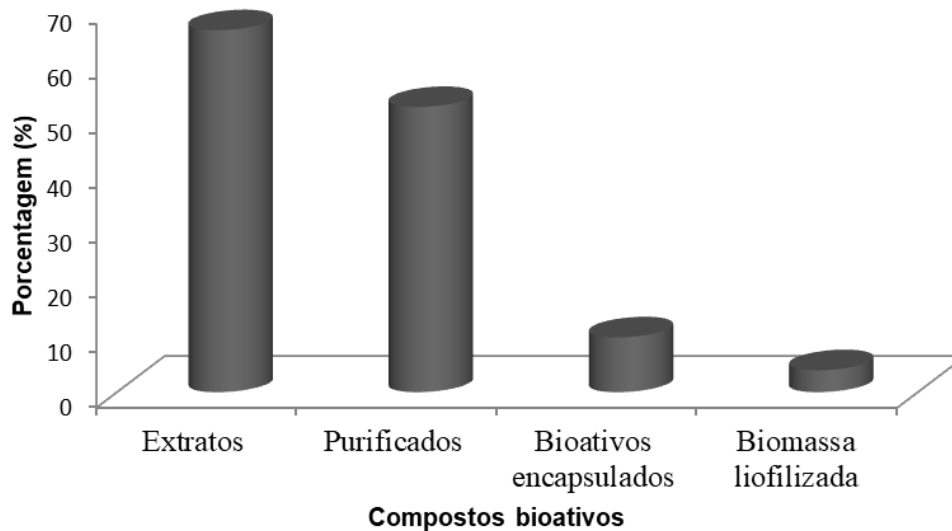
Chuang *et al.* (2014) relata que o consumo oral da biomassa de *Dunaliella salina* prolonga a sobrevivência dos camundongos, estimulando a resposta imune e inibindo a metástase das células cancerígenas. O consumo em pó de *Chlorella pyrenoidosa* por ratas fêmeas com idade de aproximadamente 34 dias, diminuiu os níveis de Bcl-2, que é um dos genes envolvidos na regulação do sistema de morte celular, facilitando a ocorrência do processo e aumentou os níveis do gene Bax envolvido na produção de proteínas que também induzem a apoptose (KUBATKA *et al.* 2015). Adicionalmente, o consumo de *Chlorella pyrenoidosa* e *Dunaliella salina* proporcionou recuperação de peso nos animais.

A maioria das atividades antitumorais são utilizando extratos celulares de microalgas e cianobactérias (Figura 4). Os extratos aquosos são responsáveis por 17,75% dos trabalhos, seguido pelo extrato metanólico (15,88%), etanólico com 14,95%, acetona com 3,73% e acetato de etila e clorofórmio com 1,86% cada. tumorais. Extrato aquoso de *Chlorella* sp. induziu a apoptose nas células tumorais de HepG2 (YANG *et al.* 2012), enquanto que o extrato metanólico inibiu a crescimento da mesma linhagem tumoral (SIGAMANI *et al.* 2019). A pureza de compostos isolados também pode interferir nos resultados de maneira significativa e essa purificação pode reduzir o risco de efeitos colaterais nos pacientes (DEWI *et al.* 2018). Embora um número menor de trabalhos utilizem compostos purificados, foram identificados 33 diferentes tipos como os pigmentos, proteínas, peptídeos e polissacarídeos com ação antitumoral em diferentes tipos de tumores. Os pigmentos ficocianina C e β -caroteno foram observados em 7,47% e 5,60% dos trabalhos, respectivamente. Além destes, identificou-se o uso de polissacarídeos, sendo quatro deles sulfatados (8,41%), peptídeos (5,60%), proteínas (2,80%), biomassa (2,80%) e outros compostos derivados de cianobactérias e microalgas, que apresentaram menor frequência. Estes dados podem ser observados na figura 5.

Compostos bioativos dos gêneros *Spirulina* sp, *Chlorella* sp, *Anabaena* sp, *Nostoc* sp, *Calothrix* sp, *Leptolyngbya* sp, *Dunaliella* sp., e *Tetraselmis* sp. nanoencapsulados em ouro (AuNPs) ou prata (AGNPs) também apresentaram atividade antitumoral, representando 9,34% dos testes (10 trabalhos). O

gênero *Nostoc* foi o mais utilizado com esse tipo de tecnologia em células de tumor mamário MCF-7 e EACC.

Figura 4. Porcentagem do uso de extratos celulares, compostos purificados, compostos encapsulados e biomassa de cianobactérias e microalgas utilizados para avaliar a atividade antitumoral.



Fonte: Elaborado pelos autores.

No geral, extratos etanólico e aquoso e os bioativos isolados, ficocianina e polissacarídeos, agem inibindo a proliferação celular das células tumorais e induzindo a apoptose. Efeitos como Inibição da atividade de migração celular (metástase), redução de danos oxidativos, alteração na morfologia celular redução de tumor também foram observados em diferentes linhagens tumorais utilizando bioativos de microalgas e cianobactérias.

Os mecanismos de ação dos compostos demonstram grande variedade em relação aos danos causados às células cancerígenas. A maioria dos trabalhos relata apenas sobre a inibição da proliferação de células tumorais (50,46%). Suh *et al.* (2019) descreve o uso do extrato de *Chloromonas reticulata*, reduz a quantidade os reguladores associados a transcrição na fase G2 e aumenta o nível da proteína p21 do RNAm que inibe a transcrição nessa fase, reduzindo o crescimento da célula tumoral. Dessa forma, a parada da fase G2 pode contribuir para a inibição da proliferação celular, através da modulação de genes marcadores. Suh *et al.* (2018) utilizando extrato da microalga *Micractinium* sp. obtém resultado semelhante através da modulação de genes reguladores de transcrição nas fases G1 e S do ciclo celular.

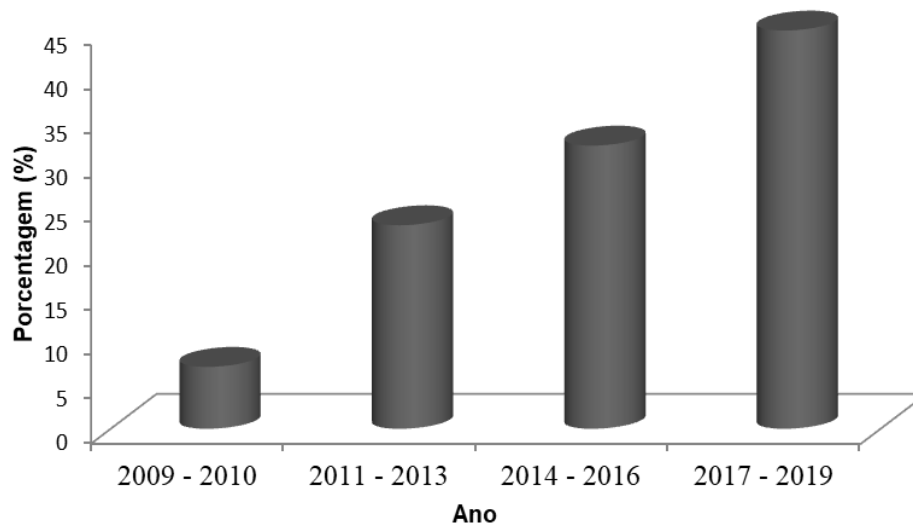
A indução à apoptose foi o segundo mecanismo de ação mais comum entre os bioativos de microalgas e cianobactérias (47,66%). Chung *et al.* (2012) relataram que o extrato de *Chlorella* sp. diminui significativamente a expressão do gene Bcl-2 e aumentar a expressão das proteínas caspase 3, 8 e 9 contribuindo para ativação da via apoptótica. Outros autores obtiveram resultados semelhantes, ao analisar os níveis das proteínas como as caspase 3-7-8-9 e p53 no processo de morte provocado pelos compostos testados (YUSOF *et al.* 2010 ; LIN *et al.* 2012; SAMARAKOON *et al.* 2014; GUO *et al.* 2015; LI *et al.* 2015; RIVA & OREAL, 2016; SUH *et al.* 2017; MICELI *et al.* 2019; SUTTISUWAN *et al.* 2019). Concomitantemente, os níveis do gene anti-apoptótico Bcl-2 foi significativamente diminuído, proporcionando a regulação do mecanismo de morte natural da célula. (GUO *et al.* 2015; LI *et al.* 2015; SUH *et al.* 2017; CZERWONKA *et al.* 2018). Além destes, outros efeitos secundários ligados a apoptose celular foram encontrados, como aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e conseqüentemente aumento do nível de peroxidação lipídica (LPO) e redução dos níveis de ATP, redução do potencial de membrana, ocorrência de glutatona (GSH) e sua forma oxidada (GSSG),

reduziram a expressão das proteínas e genes anti apoptóticos como, Bcl-2 e Stat3 e outras proteínas do ciclo celular, como a ciclina D1. (SAFAEI *et al.* 2019). Algumas consequências morfológicas características da morte celular podem ser verificadas, como cromatina condensada e encolhimento do núcleo celular (MINKOVA *et al.* 2011), ruptura da membrana, desintegração do DNA (SANNASIMUTHU *et al.* 2019) e fragmentação do núcleo (MUKUND & SIVASUBRAMANIAN, 2014).

A redução da viabilidade celular foi relatado em 11,21% dos trabalhos, além da perda da morfologia original com 4,67%, estímulo à resposta imune equivalendo a 5,60%, redução do volume do tumor (4,67%) e seletividade celular (atuação apenas nas células cancerígenas) com 1,86%. Um efeito de grande relevância encontrados nos ensaios analisados, foi a inibição da migração de células cancerígenas (4,67%) evitando a metástases que é muito comum em diversos tipos de câncer. Outros resultados foram obtidos em menor porcentagem, como estímulo de células saudáveis, efeito quimiopreventivo, redução de danos oxidativos, entre outros, apresentaram porcentagem de apenas 0,93% cada.

Observa-se que a quantidade de artigos publicados utilizando microalgas ou cianobactérias com ação antitumoral aumentou com os anos. Em 2009, apenas 2 artigos estão disponíveis na literatura de acordo com os critérios de elegibilidade, representando 1,86% do total de artigos. Nos anos de 2010 e 2011 cinco artigos foram analisados (4,67%). Em 2012 foi possível encontrar dez (9,34%), em 2013, foram nove (8,41%), em 2014, onze (10,28%), 2015 e 2016, dez (9,34%). A partir do ano de 2017 é possível perceber um número crescente de estudos voltados para a atividade anticâncer de microrganismos marinhos, sendo 11 (10,28%) neste ano, 14 (13,08%) em 2018 e por fim, apresentou um aumento considerável no ano de 2019 totalizando 22 representando (18,69%), isso mostra o crescente interesse na busca de bioativos obtidos de microalgas e cianobactérias.

Figura 5. Porcentagem de artigos publicados em função do tempo.



Fonte: Elaborado pelos autores.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa revisão sugere o potencial de microalgas e cianobactérias como fonte novos fármacos anticâncer. *Spirulina (Arthrospira) sp.* e *Chlorella sp.* são os microrganismos mais estudados e, portanto, maior potencial quimiopreventivo e/ou quimioterápico. Até o momento, a maioria dos estudos são realizados pelo método *in vitro* em células tumorais mamárias. Ainda há poucos estudos *in vivo* em modelos animais e humanos. Os mecanismos de ação mais relatados foram o de indução a apoptose através do estímulo da produção de proteínas caspase e da diminuição da frequência de genes como o

Bcl-2 que possuem função anti-apoptótica. Assim, considerando a biodiversidade desses organismos e os seus diferentes bioativos, é provável que no futuro sejam matéria prima para produção de novos fármacos antitumorais.

REFERÊNCIAS

AL- AWADHI, F. H.; PAUL, V. J.; LUESCH, H. Structural Diversity and Anticancer Activity of Marine- Derived Elastase Inhibitors: Key features and mechanisms mediating the antimetastatic effects in invasive breast cancer. **ChemBioChem**, v. 1, n. 8, p. 815-825, fev. 2018.

AKAO, Y.; EBIHARA, T.; MASUDA, H.; SAEKI, Y.; AKAZAWA, T.; HAZEKI, K.; HAZEKI, O.; MATSUMOTO, M.; SEYA, T. Enhancement of antitumor natural killer cell activation by orally administered *Spirulina* extract in mice. **Cancer science**, v. 100, n. 8, p. 1494-1501, jul. 2009.

ATASEVER-ARSLAN, B.; YILANCIUGLU, K.; BEKAROGLU, M. G.; TASKIN, E.; ALTINOZ, E.; CETINER, S. Cytotoxic effect of extract from *Dunaliella salina* against SH-SY5Y neuroblastoma cells. **General physiology and biophysics**, v. 34, n. 2, p. 201-207, fev. 2015.

BAUDELET, P. H.; GAGEZ, A. L.; BÉRARD, J. B.; JUIN, C.; BRIDIAU, N.; KAAS, R.; THIÉRY V.; CADORET, J. P.; PICOT, L. Antiproliferative activity of *Cyanophora paradoxa* pigments in melanoma, breast and lung cancer cells. **Marine drugs**, v. 11, n. 11, p. 4390-4406, nov. 2013.

BADR, A. M.; SHABANA, E. F.; SENOUSY, H. H.; MOHAMMAD, H. Y. Anti-inflammatory and anti-cancer effects of β -carotene, extracted from *Dunaliella bardawil* by milking. **Journal of food, agriculture & environment**, v. 12, n. 3/4, p. 24-31, set. 2014.

BATSALOVA, T.; MOTEN, D.; BASHEVA, D.; TENEVA, I.; DZHAMBAZOV, B. *In vitro* cytotoxicity and antioxidative potential of *Nostoc microscopicum* (Nos-tocales, cyanobacteria). **Toxicology and forensic medicine journal**, v. 1, n. 1, p. 9-17, ago. 2016.

BIN-MEFERIJ, M. M.; HAMIDA, R. S.. Biofabrication and antitumor activity of silver nanoparticles utilizing novel *Nostoc* sp. Bahar M. **International journal of nanomedicine**, v. 14, p. 9019-9029, nov. 2019.

BISHOP, W. M.; ZUBECK, H. M. Evaluation of microalgae for use as nutraceuticals and nutritional supplements. **Journal nutrition & food sciences**, v. 2, n. 5, p. 1-6, jan. 2012.

BOYLE, P.; FERLAY, J. Cancer incidence and mortality in Europe. **Annals of oncology**, v. 16, n. 3, p. 481-488, mar. 2005.

CAI, W.; MATTHEW, S.; CHEN, Q. Y.; PAUL, V. J.; LUESCH, H. Discovery of new a-and b-type laxaphycins with synergistic anticancer activity. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 26, n. 9, p. 2310-2319, mai. 2018.

CHEN, X.; SONG, L.; WANG, H.; LIU, S.; YU, H.; WANG, X; LI, R.; LIU, T.; LI, P. Partial characterization, the immune modulation and anticancer activities of sulfated polysaccharides from filamentous microalgae *Tribonema* sp. **Molecules**, v. 24, n. 2, p. 322-332, jan. 2019.

CHIU, H. F.; LIAO, J. Y.; LU, Y. Y.; HAN, Y. C.; SHEN, Y. C.; VENKATAKRISHNAN, K.; GOLOVINSKAIA, O.; WANG, C. K. Antiproliferative, anti- inflammatory and proapoptotic effects of

Dunaliella salina on human KB oral carcinoma cells. **Journal of food biochemistry**, v. 41, n. 3, p. 1-8, jan. 2017.

CHUANG, W. C.; HO, Y. C.; LIAO, J. W.; LU, F. J. *Dunaliella salina* exhibits an antileukemic immunity in a mouse model of WEHI-3 leukemia cells. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 62, n. 47, p. 11479-11487, nov. 2014.

CHUNG, J. G.; PENG, H. Y.; CHU, Y. C.; HSIEH, Y. M.; WANG, S. D.; CHOU, S. T. Anti-invasion and apoptosis induction of *Chlorella* (*Chlorella sorokiniana*) in Hep G2 human hepatocellular carcinoma cells. **Journal of functional foods**, v. 4, n. 1, p. 302-310, jan. 2012.

COSTA, M.; GARCIA, M.; COSTA-RODRIGUES, J.; COSTA, M.; RIBEIRO, M.; FERNANDES, M.; BARROS, P.; BARREIRO, A.; VASCONCELOS, V.; MARTINS, R. Exploring bioactive properties of marine cyanobacteria isolated from the portuguese coast: high potential as a source of anticancer compounds. **Marine drugs**, v. 12, n. 1, p. 98-114, dez. 2014.

COSTA, R. N. **Estudo da aplicabilidade do ensaio de quantificação de proteínas totais em células SIRC na avaliação do potencial de irritação ocular de xampus e tensoativos**. 2006. Dissertação (mestrado em saúde pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro. 2006.

CURADO, M. P. Breast cancer in the world: incidence and mortality. **Salud pública de México**, v. 53, n. 5, p. 372-384, out. 2011.

CZERWONKA, A.; KAŁAWAJ, K.; SŁAWIŃSKA-BRYCH, A.; LEMIESZEK, M. K.; BARTNIK, M.; WOJTANOWSKI, K. K.; ZDZISIŃSKA, B.; RZESKI, W. Anticancer effect of the water extract of a commercial *Spirulina* (*Arthrospira*) *platensis* product on the human lung cancer A549 cell line. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 106, p. 292-302, out. 2018.

DARVISH, M.; JALILI, H.; RANAIE-SIADAT, S. O.; SEDIGHI, M. . Potential cytotoxic effects of peptide fractions from *Dunaliella salina* protein hydrolyzed by gastric proteases. **Journal of aquatic food product technology**, v. 27, n. 2, p. 165-175, dez. 2018.

DEMIREL, Z.; HATIPOĞLU, S. U.; NALBANTSOY, A.; YILMAZ, F. F.; ERBAYKENT, B. T.; GÜRHAN-DELILOĞLU, İ.; DALAY, M. C. A comparative study on antioxidant and cytotoxic effects of *Oscillatoria amphibia* and *Spirulina platensis* C-phycoyanin and crude extracts. **Ege journal of fisheries and aquatic sciences**, v. 29, n. 1, p. 1-7, mar. 2012.

DEWI, I. C.; FALAISE, C.; HELLIO, C.; BOURGOUGNON, N.; MOUGET, J.-L. Anticancer, antiviral, antibacterial, and antifungal properties in microalgae. **Microalgae in health and disease prevention**, p. 235-261, jul. 2018.

DJALIL, A. D.; NURMARETA, Y.; PRIBADI, U.; RAHAYU, W. S.; UTAMI, P. I. Bioactivity of acetone extract from *Spirulina platensis*. **In IOP conference series: materials science and engineering**, v. 288, n. 1, p. 1-5, ago. 2018.

DIXIT, R. B.; SUSEELA, M. R. Cyanobacteria: potential candidates for drug discovery. **Antonie van Leeuwenhoek**, v. 103, n. 5, p. 947-961, mar. 2013.

EBRAHIMI NIGJEH, S.; YUSOFF, F. M.; ALITHEEN, M.; BANU, N.; RASOLI, M.; KEONG, Y. S.; OMAR, A. R. B. Cytotoxic effect of ethanol extract of microalga, *Chaetoceros calcitrans*, and its

mechanisms in inducing apoptosis in human breast cancer cell line. **BioMed research international**, v. 2013, p. 1-8, dez. 2013.

EL-ATRSH, A.; TOUSSON, E.; ELNAHAS, E. E.; MASSOUD, A.; AL-ZUBAIDI, M. Ameliorative effects of *Spirulina* and *Chamomile* aqueous extract against mice bearing ehrlich solid tumor induced apoptosis. **Asian oncology research journal**, v. 1, p. 1-17, out. 2019.

EL-BAZ, F. K.; HUSSEIN, R. A.; MAHMOUD, K.; ABDO, S. M. Cytotoxic activity of carotenoid rich fractions from *Haematococcus pluvialis* and *Dunaliella salina* microalgae and the identification of the phytoconstituents using LC- DAD/ESI- MS. **Phytotherapy research**, v. 32, n. 2, p. 298-304, nov. 2018.

EL-HACK, M. E. A.; ABDELNOUR, S.; ALAGAWANY, M.; ABDO, M.; SAKR, M. A.; KHAFAGA, A. F.; MAHGOUBF, S. A.; ELNESRG, S. S.; GEBRIEL, M. G. Microalgae in modern cancer therapy: current knowledge. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 111, p. 42-50, mar. 2019.

EL-NAGGAR, N. E. A.; HUSSEIN, M. H.; EL-SAWAH, A. A. Bio-fabrication of silver nanoparticles by phycocyanin, characterization, *in vitro* anticancer activity against breast cancer cell line and *in vivo* cytotoxicity. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 1-20, set. 2017.

EL-NAGGAR, N. E. A.; HUSSEIN, M. H.; EL-SAWAH, A. A. Phycobiliprotein-mediated synthesis of biogenic silver nanoparticles, characterization, *in vitro* and *in vivo* assessment of anticancer activities. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 1-20, jun. 2018.

EL SADEK, D. A. A.; HAMOUDA, R. A.; BASSIOUNY, K.; ELHAROUN, H. *In vitro* antioxidant and anticancer activity of cyanobacteria. **Asian journal of medicine and health**, v. 6, n. 3, p. 1-9, ago. 2017.

EL SEMARY, N. A.; FOUUDA, M. Anticancer activity of *Cyanothece* sp. strain extracts from Egypt: first record. **Asian pacific journal of tropical biomedicine**, v. 5, n. 12, p. 992-995, dez. 2015.

EMTYAZJOO, M.; MOGHADASI, Z.; RABBANI, M.; EMTYAZJOO, M.; SAMADI, S.; MOSSAFFA, N. Anticancer effect of *Dunaliella salina* under stress and normal conditions against skin carcinoma cell line A431 *in vitro*. **Iranian journal of fisheries sciences**, v. 11, n. 2, p. 283-293, abr. 2012.

EL-BAKY, A. H.; EL BAZ, H. K.; EL-LATIFE, S. A. Induction of sulfated polysaccharides in *Spirulina platensis* as response to nitrogen concentration and its biological evaluation. **Journal of aquaculture research & development**, v. 5, n. 1, p. 1-8, jan. 2014.

FALAISE, C., FRANÇOIS, C., TRAVERS, M. A., MORGA, B., HAURE, J., TREMBLAY, R., TURCOTTE, F.; PASETTO, P.; GASTINEAU, R.; HARDIVILLIER Y.; MOUGET, J. L.; LEIGNEL, V. Antimicrobial compounds from eukaryotic microalgae against human pathogens and diseases in aquaculture. **Marine drugs**, v. 14, n. 9, p. 159-185, set. 2016.

FELCZYKOWSKA, A.; PAWLIK, A.; MAZUR-MARZEC, H.; TORUŃSKA-SITARZ, A.; NARAJCZYK, M.; RICHERT, M.; WĘGRZYN, G.; HERMAN-ANTOSIEWICZ, A. Selective inhibition of cancer cells' proliferation by compounds included in extracts from baltic sea cyanobacteria. **Toxicon**, v. 108, p. 1-10, dez. 2015.

FREITAS, S.; MARTINS, R.; COSTA, M.; LEÃO, P. N.; VITORINO, R.; VASCONCELOS, V.; URBATZKA, R. Hierridin B isolated from a marine cyanobacterium alters VDAC1, mitochondrial activity, and cell cycle genes on HT-29 colon adenocarcinoma cells. **Marine drugs**, v. 14, n. 9, p. 158-170, ago. 2016.

GADELHA, M. I. P. A Assistência oncológica e os 30 anos do sistema único de saúde. **Revista brasileira de cancerologia**, v. 64, n. 2, p. 237-245, jun. 2018.

GALASSO, C.; GENTILE, A.; OREFICE, I.; IANORA, A.; BRUNO, A.; NOONAN, D. M.; SANSONE, C.; ALBINI, A.; BRUNET, C. Microalgal derivatives as potential nutraceutical and food supplements for human health: a focus on cancer prevention and interception. **Nutrients**, v. 11, n. 6, p. 1226-1247, mai. 2019.

GANTAR, M.; DHANDAYUTHAPANI, S.; RATHINAVELU, A. Phycocyanin induces apoptosis and enhances the effect of topotecan on prostate cell line LNCaP. **Journal of medicinal food**, v. 15, n. 12, p. 1091-1095, dez. 2012.

GARDEVA, E.; TOSHKOVA, R.; MINKOVA, K.; GIGOVA, L. Cancer protective action of polysaccharide, derived from red microalga *Porphyridium cruentum*—a biological background. **Biotechnology & biotechnological equipment**, v. 23, n. 1, p. 783-787, abr. 2009.

GARDEVA, E.; TOSHKOVA, R.; YOSSIFOVA, L.; MINKOVA, K.; IVANOVA, N.; GIGOVA, L. Antitumor activity of c-phycocyanin from *Arthronema africanum* (Cyanophyceae). **Brazilian archives of biology and technology**, v. 57, n. 5, p. 675-684, abr. 2014.

GERWICK, W. H.; COATES, R. C.; ENGINE, N.; GERWICK, L.; GRINDBERG, R. V.; JONES, A. C.; SORRELS, C. M. Giant marine cyanobacteria produce exciting potential pharmaceuticals. **Microbe** 3, v. 3, n. 6, p. 277-284, jun. 2008.

GUO, M.; DING, G. B.; GUO, S.; LI, Z.; ZHAO, L.; LI, K.; GUO, X. Isolation and antitumor efficacy evaluation of a polysaccharide from *Nostoc commune* Vauch. **Food & function**, v. 6 n.9, p. 3035-3044, jul. 2015.

GUPTA, P. R. A. T. I. B. H. A.; SINHA, D. O. N. A.; BANDOPADHYAY, R. A. J. I. B. Isolation and screening of marine microalgae *Chlorella* sp. PR1 for anticancer activity. **International journal of pharmacy and pharmaceutical Sciences**, v. 6, n. 10, p. 517-19, out. 2014.

GÜRLEK, C.; YARKENT, Ç.; KÖSE, A.; TUĞCU, B.; GEBELOĞLU, I. K.; ÖNCEL, S. Ş.; ELIBOL, M. Screening of antioxidant and cytotoxic activities of several microalgal extracts with pharmaceutical potential. **Health and technology**, v. 10, n. 1, p. 111-117, out. 2019.

HAO, S.; LI, S.; WANG, J.; ZHAO, L.; YAN, Y.; WU, T.; ZHANG, J.; WANG, C. C-Phycocyanin suppresses the *in vitro* proliferation and migration of non-small-cell lung cancer cells through reduction of RIPK1/NF-κB activity. **Marine drugs**, v. 17, n. 6, p. 362-378, jun. 2019.

HATAE, N.; SATOH, R.; CHIBA, H.; OSAKI, T.; NISHIYAMA, T.; ISHIKURA, M.; ABE, T.; HIBINO, S.; CHOSHI, T.; OKADA, C.; TOYOTA, E. N-Substituted calothrixin B derivatives inhibited the proliferation of HL-60 promyelocytic leukemia cells. **Medicinal chemistry research**, v. 23, n. 11, p. 4956-4961, jun. 2014.

HERNANDEZ, F. Y. F.; KHANDUAL, S.; LÓPEZ, I. G. R. Cytotoxic effect of *Spirulina platensis* extracts on human acute leukemia Kasumi-1 and chronic myelogenous leukemia K-562 cell lines. **Asian pacific journal of tropical biomedicine**, v. 7, n. 1, p. 14-19, jan. 2017.

HODGKINSON, N.; KRUGER, C. A.; ABRAHAMSE, H. Targeted photodynamic therapy as potential treatment modality for the eradication of colon cancer and colon cancer stem cells. **Tumor biology**, v. 39, n. 10, p. 1-17, out. 2017.

HUSEJKO J.; PORADA M.; BIENIEK D.; SKIERKOWSKA N.; PRYLIŃSKA M.; RUSZKOWSKA N.; NAWROCKA A.; SĘPKA J.; SZCZESNA N.; ŚWIERCZEK P.; PAŁKA J.; KĘDZIORA-K. K.. Breast cancer as a significant social problem. **Journal of education, health and sport**, v. 9, n. 8 p. 412-423, ago. 2019.

HUSSEIN, H. A.; MOHAMAD, H.; GHAZALY, M. M.; LAITH, A. A.; ABDULLAH, M. A. Cytotoxic effects of *Tetraselmis suecica* chloroform extracts with silver nanoparticle co-application on MCF-7, 4 T1, and Vero cell lines. **Journal of applied phycology**, v. 32, p. 127-143, set. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2019. 122p.

ISHIGURO, S.; UPPALAPATI, D.; GOLDSMITH, Z.; ROBERTSON, D.; HODGE, J.; HOLT, H.; NAKASHIMA, A.; TURNER, K.; TAMURA, M. Exopolysaccharides extracted from *Parachlorella kessleri* inhibit colon carcinoma growth in mice via stimulation of host antitumor immune responses. **PLoS one**, v. 12, n. 4, p. 1-21, abr. 2017.

JABEEN, A.; REEDER, B.; HISAINDEE, S.; ASHRAF, S.; AL DARMAKI, N.; BATTAH, S.; AL-ZUHAIR, S. Effect of enzymatic pre-treatment of microalgae extracts on their anti-tumor activity. **biomedical journal**, v. 40, n. 6, p. 339-346, dez. 2017.

JABEEN, A.; REEDER, B.; SVISTUNENKO, D.; HISAINDEE, S.; ASHRAF, S.; AL-ZUHAIR, S.; BATTAH, S. Effect of the photodynamic therapy applications with potent microalgae constituents on several types of tumor. **IRBM**, v. 40, n. 1, p. 51-61, fev. 2018.

JAYSHREE, A.; JAYASHREE, S.; THANGARAJU, N. *Chlorella vulgaris* and *Chlamydomonas reinhardtii*: effective antioxidant, antibacterial and anticancer mediators. **Indian journal of pharmaceutical sciences**, v. 78, n. 5, p. 575-581, set. 2016.

JAYAPPRIYAN, K. R.; RAJKUMAR, R.; VENKATAKRISHNAN, V.; NAGARAJ, S.; RENGASAMY, R. *In vitro* anticancer activity of natural β -carotene from *Dunaliella salina* EU5891199 in PC-3 cells. **Biomedicine & preventive nutrition**, v. 3 n. 2, p. 99-105, abr. 2013.

KAMBLE, P.; CHERIYAMUNDATH, S.; LOPUS, M.; SIRISHA, V. L. Chemical characteristics, antioxidant and anticancer potential of sulfated polysaccharides from *Chlamydomonas reinhardtii*. **Journal of applied phycology**, v. 30, n. 3, p. 1641-1653, jan. 2018.

KARAKAŞ, C. Y.; TEKARSLAN ŞAHİN, H.; İNAN, B.; ÖZÇİMEN, D.; ERGINER, Y. Ö. *In vitro* cytotoxic activity of microalgal extracts loaded nano–micro particles produced via electrospraying and microemulsion methods. **Biotechnology progress**, v. 35, n. 6, p. 1-8, jun. 2019.

KAYL, A. E.; MEYERS, C. A. Side-effects of chemotherapy and quality of life in ovarian and breast cancer patients. **Current opinion in obstetrics and gynecology**, v. 181, n. 1, p. 24-28, fev. 2006.

KHALIFA, S. A.; ELIAS, N.; FARAG, M. A.; CHEN, L.; SAEED, A.; HEGAZY, M. E. F.; MOUSTAFA, S. M.; EL-WAHED, A. A.; AL-MOUSAWI, S. M.; MUSHARRAF, S. G.; IWASAKI, A.; SUENAGA, K.; ALAJLANI M.; GÖRANSSON, U.; EL-SEEDI, H. R.; CHANG, F. R. Marine natural products: a source of novel anticancer drugs. **Marine drugs**, v. 17, n. 9, p. 491-521, ago. 2019.

KIM, S. K.; KANG, K. H. Medicinal effects of peptides from marine microalgae. **Advances in food and nutrition research**, v. 64, p. 313–323, nov. 2011.

KONÍČKOVÁ, R.; VANKOVÁ, K.; VANÍKOVÁ, J.; VÁNOVÁ, K.; MUCHOVÁ, L.; SUBHANOVÁ, I.; ZADINOVÁ, M.; ZELENKA, J.; DVORÁK, A.; KOLÁR, M.; RIMPELOVÁ, S.; RUMML, T.; WONG, R. J.; VÍTEK, L.; STRNAD, H. Anti-cancer effects of blue-green alga *Spirulina platensis*, a natural source of bilirubin-like tetrapyrrolic compounds. **Annals of hepatology**, v. 13, n. 2 , p. 273-283, mar. 2014.

KOVALCHUK, O.; FILKOWSKI, J.; MESERVY, J.; ILNYTSKYI, Y.; TRYNDYAK, V. P.; VASYL'F, C.; POGRIBNY, I. P. Involvement of microRNA-451 in resistance of the MCF-7 breast cancer cells to chemotherapeutic drug doxorubicin. **Molecular cancer therapeutics**, v. 7, n. 7, p. 2152-2159, jul. 2008.

KOYANDE, A. K.; CHEW, K. W.; RAMBABU, K.; TAO, Y.; CHU, D. T.; SHOW, P. L. Microalgae: a potential alternative to health supplementation for humans. **Food science and human wellness**. v. 8, n. 1, p. 16-24, mar. 2019.

KUBATKA, P.; KAPINOVÁ, A.; KRUŽLIAK, P.; KELLO, M.; VÝBOHOVÁ, D.; KAJO, K., NOVAK, M.; CHRIPKOVA, M.; ADAMKOV, M.; PEC, M.; BOJKOVA, B.; KASSAYOVA, M.; STOLLAROV, N.; DOBROTA, D.; MOJŽIŠ, J. Antineoplastic effects of *Chlorella pyrenoidosa* in the breast cancer model. **Nutrition**, v. 31, n. 4, P. 560-569, abr. 2015.

KHALIFA, K. S.; HAMOUDA, R. A.; HAMZA, H. A. Antitumor activity of silver nanoparticles biosynthesized by micro algae. **Journal of chemical and pharmaceutical research**, v. 8, n. 3, p. 1-6, jan. 2016.

LEAO, P. N.; COSTA, M.; RAMOS, V.; PEREIRA, A. R.; FERNANDES, V. C.; DOMINGUES, V. F.; GERWICK, W. H.; VASCONCELOS, V. M.; MARTINS, R. Antitumor activity of hierridin B, a cyanobacterial secondary metabolite found in both filamentous and unicellular marine strains. **PLoS one**, v. 8, n. 7, p. 1-8, jul. 2013.

LI, B.; GAO, M. H.; ZHANG, X. C.; CHU, X. M. Molecular immune mechanism of c- phycocyanin from *Spirulina platensis* induces apoptosis in HeLa cells *in vitro*. **Biotechnology and applied biochemistry**, v. 43, n. 3, p. 155-164, dec. 2006.

LI, B.; GAO, M. H.; CHU, X. M.; TENG, L.; LV, C. Y.; YANG, P.; YIN, Q. F. The synergistic antitumor effects of all-trans retinoic acid and c-phycocyanin on the lung cancer A549 cells *in vitro* and *in vivo*. **European journal of pharmacology**, v. 749, p. 107-114, fev. 2015.

LIN, P. Y.; TSAI, C. T.; CHUANG, W. L.; CHAO, Y. H.; PAN, I. H.; CHEN, Y. K.; LIN, C. C.; WANG, B. Y. *Chlorella sorokiniana* induces mitochondrial-mediated apoptosis in human non-small cell

lung cancer cells and inhibits xenograft tumor growth *in vivo*. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 17, n. 1, p. 88-95, fev. 2017.

MAHDI, E.; FARIBA, K. Cancer treatment with using cyanobacteria and suitable drug delivery system. **Annals of biological research**, v. 3, n. 1, p. 622-627, jan. 2012.

MARREZ, D. A.; SULTAN, Y. Y.; EMBABY, M. A. Biological activity of the cyanobacterium *Oscillatoria brevis* extracts as a source of nutraceutical and bio-preservative agents. **International journal of pharmacology**, v. 13, n. 8, p. 1010-1019, jan. 2017.

MARREZ, D. A.; NAGUIB, M. M.; SULTAN, Y. Y.; HIGAZY, A. M. Antimicrobial and anticancer activities of *Scenedesmus obliquus* metabolites. **Heliyon**, v. 5, n. 3, p. 1-22, mar. 2019.

MARTÍNEZ ANDRADE, K. A.; LAURITANO, C.; ROMANO, G.; IANORA, A. Marine microalgae with anti-cancer properties. **Marine drugs**, v. 16, n. 5, p. 165-181, mai. 2018.

MICELI, M.; CUTIGNANO, A.; CONTE, M.; UMMARINO, R.; ROMANELLI, A.; RUVO, M.; LEONE, M.; MERCURIO, F. A.; DOTI, N.; MANZO, E.; ALTUCCI, L.; IANORA, A.; ROMANO, G. Monoacylglycerides from the diatom *Skeletonema marinoi* induce selective cell death in cancer cells. **Marine drugs**, v. 17, n. 11, p. 625-640, nov. 2019.

MINKOVA, K. M.; TOSKOVA, R. A.; GARDEVA, E. G.; TCHORBADJIEVA, M. I.; IVANOVA, N. J.; YOSSIFOVA, L. S.; GIGOVA, L. G. Antitumor activity of b-phycoerythrin from *Porphyridium cruentum*. **Journal of pharmacy research**, v. 4, n. 5, p. 1480-1482, abr. 2011.

MOGHADDAM, F. D.; HAMED, S.; DEZFULIAN, M. Anti-tumor effect of c-phycoerythrin from *Anabaena* sp. ISC55 in inbred BALB/c mice injected with 4T1 breast cancer cell. **Comparative clinical pathology**, v. 25, n. 5, p. 947-952, jun. 2016.

MUKUND, S.; SIVASUBRAMANIAN, V. Anticancer activity of *Oscillatoria terebriformis* cyanobacteria in human lung cancer cell line A549. **International journal of applied biology and pharmaceutical technology**, v. 5, n. 2, p. 34-45, jan. 2014.

NAIR, S.; BHIMBA, V. Screening, characterization of anticancerous activity of bioactive components from marine cyanobacteria. **Biosciences biotechnology research asia**, v. 11, n. 3, p. 1483-1487, dez. 2014.

NASCIMENTO-NETO, L. G.; CABRAL, M. G.; CARNEIRO, R. F.; SILVA, Z.; ARRUDA, F. V.; NAGANO, C. S.; FERNANDES, A. R.; SAMPAIO, A. H.; TEIXEIRA, E. H.; VIDEIRA, P. A. Halilectin-3, a lectin from the marine sponge *Haliclona caerulea*, induces apoptosis and autophagy in human breast cancer MCF7 cells through caspase-9 pathway and LC3-II protein expression. **Anti-Cancer agents in medicinal chemistry (Formerly current medicinal chemistry-anti-cancer agents)**, v. 18, n. 4, p. 521-528, abr. 2018.

NERLICH, A. G.; BACHMEIER, B. E. Density-dependent lineage instability of MDA-MB-435 breast cancer cells. **Oncology letters**, v. 5, n. 4, p. 1370-1374, jan. 2013.

NIKOLOVA, B.; SEMKOVA, S.; TSONEVA, I.; ANTOV, G.; IVANOVA, J.; VASILEVA, I.; KARDALEVA, P.; STOINEVA, I.; CHRISTOVA, N.; NACHEVA, L.; KABAIVANOVA, L.

Characterization and potential antitumor effect of a heteropolysaccharide produced by the red alga *Porphyridium sordidum*. **Engineering in life sciences**, v. 19, n. 12, p. 978-985, jul. 2019.

OFTEDAL, L.; SELHEIM, F.; WAHLSTEN, M.; SIVONEN, K.; DØSKELAND, S. O.; HERFINDAL, L. Marine benthic cyanobacteria contain apoptosis-inducing activity synergizing with daunorubicin to kill leukemia cells, but not cardiomyocytes. **Marine drugs**, v. 8, n. 10, p. 2659-2672, out. 2010.

OFTEDAL, L.; SKJÆRVEN, K. H.; COYNE, R. T.; EDVARDBSEN, B.; ROHRLACK, T.; SKULBERG, O. M.; DØSKELAND, S. O.; HERFINDAL, L. The apoptosis-inducing activity towards leukemia and lymphoma cells in a cyanobacterial culture collection is not associated with mouse bioassay toxicity. **Journal of industrial microbiology & biotechnology**, v. 38, n. 4, p. 489-501, abr. 2011.

OH, S. H.; AHN, J.; KANG, D. H.; LEE, H. Y. The effect of ultrasonicated extracts of *Spirulina maxima* on the anticancer activity. **Marine biotechnology**, v. 13, n. 2, p. 205-214, abr. 2011.

OLMOS, J.; GÓMEZ, R.; RUBIO, V. Apoptosis comparison effects between synthetic and natural β -carotene from *Dunaliella salina* on MDA-MB-231 breast cancer cells. **Journal microbial & biochemical technology**, v. 7, n. 2, p. 051-056, jan. 2015.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Folha informativa**– Câncer, 2018. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094>. Acesso em: 5 mai. 2020.

PASQUET, V.; MORISSET, P.; IHAMMOUINE, S.; CHEPIED, A.; AUMAILLEY, L.; BERARD, J. B.; SERIVE, B.; KAAS, R.; LANNELUC I.; THIERY, V.; LAFFERRIERE, M.; PIOT, J. M.; PATRICE, T.; CADORET, J. P.; PICOT, L.; LAFFERRIERE, M. Antiproliferative activity of violaxanthin isolated from bioguided fractionation of *Dunaliella tertiolecta* extracts. **Marine drugs**, v. 9, n. 5, p. 819-831, mai. 2011.

PAUL, S.; PAL, R.; KUNDU, R. Antiproliferative activity of *Phormidium valderianum* and *Phormidium tenue* (cyanobacteria) on human cervical cancer cells (HeLa) *in vitro*. **Algal biomass utilization**, v. 3 n.4, p. 30-37, jan. 2012.

RAMOS, A. L.; TORELLO, C. O.; QUEIROZ, M. L. *Chlorella vulgaris* modulates immunomyelopoietic activity and enhances the resistance of tumor-bearing mice. **Nutrition and cancer**, v. 62, n. 8 , p. 1170-1180, nov. 2010.

REYES, C.; ÁVILA-ROMÁN, J.; ORTEGA, M. J.; DE LA JARA, A.; GARCÍA-MAURIÑO, S., MOTILVA, V., & ZUBÍA, E. Oxylipins from the microalgae *Chlamydomonas debaryana* and *Nannochloropsis gaditana* and their activity as TNF- α inhibitors. **Phytochemistry**, v. 102, p. 152-161, jun. 2014.

REYNA-MARTINEZ, R.; GOMEZ-FLORES, R.; LÓPEZ-CHUKEN, U.; QUINTANILLA-LICEA, R.; CABALLERO-HERNANDEZ, D.; RODRÍGUEZ-PADILLA, C.; BELTRÁN-ROCHA, J. C.; TAMEZ-GUERRA, P. Antitumor activity of *Chlorella sorokiniana* and *Scenedesmus* sp. microalgae native of Nuevo León State, México. **PeerJ**, v. 6, p. 1-15, fev. 2018.

- REMYA, R. R.; RAJASREE, S. R. R.; ARANGANATHAN, L.; SUMAN, T. Y. An investigation on cytotoxic effect of bioactive AgNPs synthesized using *Cassia fistula* flower extract on breast cancer cell MCF-7. **Biotechnology reports**, v. 8, p. 110–115, dez. 2015.
- RIVA, C.; OREAL, H. Selenium-enriched *Arthrospira platensis* potentiates docetaxel, oxaliplatin, and topotecan anticancer activity in epithelial tumors. **Journal of applied phycology**, v. 28, n. 6, p. 3371-3377, jun. 2016.
- ROYCHOUDHURY, P.; GOPAL, P. K.; PAUL, S.; PAL, R. Cyanobacteria assisted biosynthesis of silver nanoparticles—a potential antileukemic agent. **Journal of applied phycology**, v. 28, n. 6, p. 3387-3394, abr. 2016.
- SADEGHI, S.; JALILI, H.; RANAIE SIADAT, S. O.; SEDIGHI, M. Anticancer and antibacterial properties in peptide fractions from hydrolyzed *Spirulina protein*. **Journal of agricultural science and technology**, v. 20, n. 4, p. 673-683, jun. 2018.
- SAFAEI, M.; MALEKI, H.; SOLEIMANPOUR, H.; NOROUZY, A.; ZAHIRI, H. S.; VALI, H.; NOGHABI, K. A. Development of a novel method for the purification of c-phycoyanin pigment from a local cyanobacterial strain *Limnothrix* sp. NS01 and evaluation of its anticancer properties. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-16, jul. 2019.
- SALEHZADEH, A.; NAEEMI, A. S.; KHAKNEZHAD, L.; MORADI-SHOEILI, Z.; SHANDIZ, S. A. S. Fe₃O₄/Ag nanocomposite biosynthesised using *Spirulina platensis* extract and its enhanced anticancer efficiency. **IET nanobiotechnology**, v. 13, n. 7, p. 766-770, set. 2019.
- SAMARAKOON, K. W.; KO, J. Y.; SHAH, M. M. R.; LEE, J. H.; KANG, M. C.; KWON, O. N.; LEE, J. B.; JEON, Y. J. *In vitro* studies of anti-inflammatory and anticancer activities of organic solvent extracts from cultured marine microalgae. **Algae**, v. 28, n. 1, p.111-119, mar. 2013.
- SAMARAKOON, K. W.; KO, J. Y.; LEE, J. H.; KWON, O. N.; KIM, S. W.; JEON, Y. J. Apoptotic anticancer activity of a novel fatty alcohol ester isolated from cultured marine diatom, *Phaeodactylum tricornutum*. **Journal of functional foods**, v. 6, p. 231-240, jan. 2014.
- SANNASIMUTHU, A.; KUMARESAN, V.; ANILKUMAR, S.; PASUPULETI, M.; GANESH, M. R.; MALA, K.; PARAYF, A. B.; AL-SADOONF, M. K.; ALBESHRAF, M. F.; AROCKIARAJ, J. Design and characterization of a novel *Arthrospira platensis* glutathione oxido-reductase-derived antioxidant peptide GM15 and its potent anti-cancer activity via caspase-9 mediated apoptosis in oral cancer cells. **Free radical biology and medicine**, v. 135, p. 198-209, mai. 2019.
- SANJEEWA, K. K. A.; FERNANDO, I. P. S.; SAMARAKOON, K. W.; LAKMAL, H. H. C.; KIM, E. A.; KWON, O. N.; DILSHARA, M. G.; LEE, J. B.; JEON, Y. J. Anti-inflammatory and anti-cancer activities of sterol rich fraction of cultured marine microalga *Nannochloropsis oculata*. **Algae**, v. 31, n. 3, p. 277-287, set. 2016.
- SHANAB, S. M.; MOSTAFA, S. S.; SHALABY, E. A.; MAHMOUD, G. I. Aqueous extracts of microalgae exhibit antioxidant and anticancer activities. **Asian pacific journal of tropical biomedicine**, v. 2, n. 8, p. 608-615, ago. 2012.

SHANMUGAPRIYA, R.; PRABHA, D. S.; MANI, P. Anticancer effect of the marine micro alga, *Skeletonema costatum* (greville) cleve on human cervical cancer cell line. **Asian Journal of Pharmaceutical Science & Technology**, v. 5, n. 2, p. 98-101. 2015.

SHARIF, N.; MUNIR, N.; SALEEM, F.; ASLAM, F.; NAZ, S. Prolific anticancer bioactivity of algal extracts. **Cell**, v. 3, n. 4, p. 8-20, jan. 2014.

SHEIH, I. C.; FANG, T. J.; WU, T. K.; LIN, P. H. Anticancer and antioxidant activities of the peptide fraction from algae protein waste. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 58, n. 2, p. 1202-1207, nov. 2010.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 6, n. 1, p. 7-30, jan. 2016.

SIGAMANI, S.; RAMAMURTHY, D.; NATARAJAN, H. A review on potential biotechnological applications of microalgae. **Journal of applied pharmaceutical science**, v. 6, n. 8, p. 179-184, ago. 2016.

SIGAMANI, S.; JAYARAJ, P.; BALAJI, R.; NARAYANASAMY, M.; RAMAMURTHY, D.; NATARAJAN, H. Antiproliferative activity of the *Chlorella* sp., SRD3 crude extracts against MCF-7 and Hep2 cell lines. **International journal of life sciences research**, v. 7, n. 2, p. 145-150, abr. 2019.

SINGH, A. K.; TIWARI, R.; SINGH, V. K.; SINGH, P.; KHADIM, S. R.; SINGH, U.; LAXMI; SRIVASTAVAB, V.; HASANC, S. H.; ASTHANA, R. K.; ASTHANA, R. K. Green synthesis of gold nanoparticles from *Dunaliella salina*, its characterization and *in vitro* anticancer activity on breast cancer cell line. **Journal of drug delivery science and technology**, v. 51, p. 164-176, jun. 2019.

SINGH, P.; BARANWAL, M.; REDDY, S. M. Antioxidant and cytotoxic activity of carotenes produced by *Dunaliella salina* under stress. **Pharmaceutical biology**, v. 54, n. 10, p. 2269-2275, mar. 2016.

SIQUEIRA, A. D. S. E.; GONÇALVES, J. G.; MENDONÇA, P. E. X.; MERHY, E. E.; LAND, M. G. P. Economic impact analysis of cancer in the health system of Brazil: model based in public database. **Health science journal**, v. 11, n. 4, p. 1-8, jul. 2017.

SOMASEKHARAN, S. P.; EL-NAGGAR, A.; SORENSEN, P. H.; WANG, Y.; CHENG, H. An aqueous extract of marine microalgae exhibits antimetastatic activity through preferential killing of suspended cancer cells and anticlonal colony forming activity. **Evidence-based complementary and alternative medicine**, v. 2016. p. 1-8, ago. 2016.

SONG, S. H.; KIM, I. H.; NAM, T. J. Effect of a hot water extract of *Chlorella vulgaris* on proliferation of IEC-6 cells. **International journal of molecular medicine**, v. 29, n. 5, p. 741-746, mai. 2012.

SONKER, A. S.; PATHAK, J.; KANNAUJIYA, V. K.; SINHA, R. P. Characterization and *in vitro* antitumor, antibacterial and antifungal activities of green synthesized silver nanoparticles using cell extract of *Nostoc* sp. strain HKAR-2. **Canadian journal of biotechnology**, v. 1, n. 1, p. 26-37, mar. 2017.

SOTIROUDIS, T. G.; SOTIROUDIS, G. T. Health aspects of *Spirulina* (*Arthrospira*) microalga food supplement. **Journal of the serbian chemical society**, v. 78, n. 3, p. 395-405, dez. 2013.

- ŚMIESZEK, A.; GIEZEK, E.; CHRAPIEC, M.; MURAT, M.; MUCHA, A.; MICHALAK, I.; MARYCZ, K. The influence of *Spirulina platensis* filtrates on Caco-2 proliferative activity and expression of apoptosis-related microRNAs and mRNA. **Marine drugs**, v. 15, n. 3, p. 65-82, mar. 2017.
- SUH, S. S.; HONG, J. M.; KIM, E. J.; JUNG, S. W.; KIM, S. M.; KIM, J. E.; KIM, I. C.; KIM, S. Anti-inflammation and anti-cancer activity of ethanol extract of antarctic freshwater microalga, *Micractinium* sp. **International journal of medical sciences**, v. 15, n. 9, p. 929-936, jun. 2018.
- SUH, S. S.; HONG, J. M.; KIM, E. J.; JUNG, S. W.; CHAE, H.; KIM, J. E.; KIM, J. H.; KIM, I. C.; KIM, S. Antarctic freshwater microalga, *Chloromonas reticulata*, suppresses inflammation and carcinogenesis. **International journal of medical sciences**, v. 16, n. 2, p. 189-197, jan. 2019.
- SUH, S. S., KIM, S. M., KIM, J. E., HONG, J. M., LEE, S. G., YOUN, U. J., HAN, S. J.; KIM, I. C.; KIM, S. Anticancer activities of ethanol extract from the antarctic freshwater microalga, *Botrydiopsisidaceae* sp. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 17, n. 1, p. 1-9, dez. 2017.
- SUH, S. S.; YANG, E. J.; LEE, S. G.; YOUN, U. J.; HAN, S. J.; KIM, I. C.; KIM, S. Bioactivities of ethanol extract from the antarctic freshwater microalga, *Chloromonas* sp. **International journal of medical sciences**, v. 14, n. 6, p. 560-569, abr. 2017.
- SUN, L.; CHU, J.; SUN, Z.; CHEN, L. Physicochemical properties, immunomodulation and antitumor activities of polysaccharide from *Pavlova viridis*. **Life sciences**, v. 144, p. 156-161, jan. 2016.
- SUN, L.; WANG, L.; ZHOU, Y. Immunomodulation and antitumor activities of different-molecular-weight polysaccharides from *Porphyridium cruentum*. **Carbohydrate polymers**, v. 87, n. 2, p. 1206-1210, jan. 2012.
- SUN, L.; WANG, L.; LI, J.; LIU, H. Immunomodulation and antitumor activities of degraded polysaccharide from marine microalgae *Sarcinochrysis marina geitler*. **International journal bioautomation**, v. 17, p. 107-116, mar. 2013.
- SUTTISUWAN, R.; PHUNPRUCH, S.; SAISAVOEY, T.; SANGTANOO, P.; THONGCHUL, N.; KARNCHANATAT, A. Free radical scavenging properties and induction of apoptotic effects of fa fraction obtained after proteolysis of bioactive peptides from microalgae *Synechococcus* sp. VDW. **Food technology and biotechnology**, v. 57, n. 3, p. 358-368, set. 2019.
- TAN, L. T. Bioactive natural products from marine cyanobacteria for drug discovery. **Phytochemistry**, v. 68, n. 7, p. 954-979, mar. 2007.
- TAN, L. T. Pharmaceutical agents from filamentous marine cyanobacteria. **Drug discovery today**, v. 18, n. 17-18, p. 863-871, mai. 2013.
- THANGAM, R.; SURESH, V.; PRINCY, W. A.; RAJKUMAR, M.; SENTHILKUMAR, N.; GUNASEKARAN, P.; RENGASAMY, R.; ANBAZHAGAN, C.; KAVERI, K.; KANNAN, S. C-Phycocyanin from *Oscillatoria tenuis* exhibited an antioxidant and *in vitro* antiproliferative activity through induction of apoptosis and G0/G1 cell cycle arrest. **Food chemistry**, v. 140, n. 1-2, p. 262-272, fev. 2013.

TRIPATHI, A.; FANG, W.; LEONG, D. T.; TAN, L. T. Biochemical studies of the lagunamides, potent cytotoxic cyclic depsipeptides from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. **Marine drugs**, v. 10, n. 5, p. 1126-1137, mai. 2012.

TORRE, L. A.; SIEGEL, R. L.; WARD, E. M.; JEMAL, A. . Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. **Cancer Epidemiology and prevention biomarkers**, v. 25, n. 1, p. 16-27, dez. 2016.

TOSHKOVA, R.; GARDEVA, E.; MINKOVA, K.; PANOVA, T.; ZVETKOVA, E. Immunopotential and mitogenic properties of marine microalgal polysaccharides extracted from *Porphyridium cruentum* and *Dixoniella grisea* (rhodophyta). **Comptes rendus de l'academie bulgare des sciences**, v. 62, n. 5, p. 589-594, Jan. 2009.

VAŇKOVÁ, K.; MARKOVÁ, I.; JAŠPROVÁ, J.; DVOŘÁK, A.; SUBHANOVÁ, I.; ZELENKA, J.; NOVOSÁDOVÁ, I.; RASL, J.; VOMASTEK, T.; SOBOTKA, R.; MUCHOVÁ, L. Chlorophyll-mediated changes in the redox status of Pancreatic cancer cells are associated with its anticancer effects. **Oxidative medicine and cellular longevity**, p. 1-11, jul. 2018.

WANG, F.; MIAO, M.; CHEN, B.; WANG, R.; SUN, B.; REN, D.; LU, J. Antineoplastic activity of γ -linolenic acid extract from *Spirulina platensis* on HepG2 cells and its inhibition effect on platelet aggregation. **Food and agricultural immunology**, v. 26, n. 1, p. 97-108, jan. 2015.

WANG, H. M.; PAN, J. L.; CHEN, C. Y.; CHIU, C. C.; YANG, M. H.; CHANG, H. W.; CHANG, J. S. Identification of anti-lung cancer extract from *Chlorella vulgaris* CC by antioxidant property using supercritical carbon dioxide extraction. **Process biochemistry**, v. 45, n. 12, p. 1865-1872, dez. 2010.

WANG, X.; ZHANG, X. Separation, antitumor activities, and encapsulation of polypeptide from *Chlorella pyrenoidosa*. **Biotechnology progress**, v. 29, n. 3, p. 681-687, abr. 2013.

WANG, Z.; ZHANG, X. Characterization and antitumor activity of protein hydrolysates from *Arthrospira platensis* (*Spirulina platensis*) using two-step hydrolysis. **Journal of applied phycology**, v. 28, n. 6, p. 3379-3385, jun. 2016.

YANG, S.; WAN, H.; WANG, R.; HAO, D. Sulfated polysaccharides from *Phaeodactylum tricornutum*: isolation, structural characteristics, and inhibiting HepG2 growth activity *in vitro*. **PeerJ**, v. 7, p. 1-12, fev. 2019.

YANG, F.; TANG, Q.; ZHONG, X.; BAI, Y.; CHEN, T.; ZHANG, Y.; LI, U.; ZHENG, W. Surface decoration by *Spirulina* polysaccharide enhances the cellular uptake and anticancer efficacy of selenium nanoparticles. **International journal of nanomedicine**, v. 7, p. 835-844, fev. 2012.

YUSOF, Y. A. M.; SAAD, S. M.; MAKPOL, S.; SHAMAAN, N. A.; NGAH, W. Z. W. Hot water extract of *Chlorella vulgaris* induced DNA damage and apoptosis. **Clinics**, v. 65, n. 12, p. 1371-1377, out. 2010.

ZADA, S.; AHMAD, A.; KHAN, S.; YU, X.; CHANG, K.; IQBAL, A.; ULLAH, S.; RAZA, M.; KHAN, A.; AHMAD, A.; FU, P.; AHMAD, S. Biogenic synthesis of silver nanoparticles using extracts of *Leptolyngbya JSC-1* that induce apoptosis in HeLa cell line and exterminate pathogenic bacteria. **Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology**, v. 46, n. 3, p. S471-S480, set. 2018.

ZAID, A. A.; HAMMAD, D. M.; SHARAF, E. M. Antioxidant and anticancer activity of *Spirulina platensis* water extracts. **International journal pharmacology**, v.11, n.7, p. 846-851, mai. 2015.

ZAMANI, H.; RASTEGARI, B.; VARAMINI, M. Antioxidant and anti-cancer activity of *Dunaliella salina* extract and oral drug delivery potential via nano-based formulations of gum arabic coated magnetite nanoparticles. **Journal of drug delivery science and technology**, v. 54, p. 1-8, set. 2019.

ZITVOGEL, L.; APETOH, L.; GHIRINGHELLI, F.; KROEMER, G. Immunological aspects of cancer chemotherapy. **Nature reviews immunology**, v. 8, n. 1, p. 59-73, jan. 2008.

ZHANG, BOCHAO; ZHANG, XUEWU. Separation and nanoencapsulation of antitumor polypeptide from *Spirulina platensis*. **Biotechnology progress**, v. 29, n. 5, p. 1230-1238, jul. 2013.

ZHANG, J.; LIU, L.; CHEN, F. Production and characterization of exopolysaccharides from *Chlorella zofingiensis* and *Chlorella vulgaris* with anti-colorectal cancer activity. **International journal of biological macromolecules**, v. 134, p. 976-983, ago. 2019.

Recebido em: 21 de junho de 2020

Aceito em: 12 de julho de 2021

Endereço para correspondência:

Nome: Raquel Bezerra

Email: rpbezerra@yahoo.com.br



Esta obra está licenciada sob uma [Licença Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)