



## Artigo de Revisão

# O USO DE EXTRATOS DA CARTILAGEM DE TUBARÃO EM POSSÍVEIS TERAPIAS CONTRA O CÂNCER: UMA REVISÃO

## *THE USE OF SHARK CARTILAGE EXTRACTS IN POSSIBLE THERAPIES AGAINST CANCER: A REVIEW*

### **Resumo**

Gláuber Fernando Ratzkob<sup>1</sup>  
Caio Parahyba Ravagnani<sup>1</sup>  
Felipe Nichele Buschle<sup>1</sup>  
Marcelle Droher<sup>1</sup>  
Rodrigo Augusto de Miranda Bertin<sup>1</sup>  
Vitor Artur Marochi Musial<sup>1</sup>  
Cleber Machado de Souza<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR

Curitiba – Paraná – Brasil

E-mail  
cleberius@gmail.com

O estudo tem por objetivo discutir o uso de extratos derivados da cartilagem de tubarão em possíveis terapias contra o câncer. Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada na literatura especializada através de consulta a artigos científicos selecionados na base de dados Medline, Scopus e DOAJ. Vinte e sete artigos foram incluídos após a aplicação dos critérios de inclusão e não inclusão estabelecidos pelos autores. Os estudos selecionados revelaram que existem alguns extratos derivados da cartilagem de tubarão com propriedades anticancerígenas. Essas propriedades em sua maioria são ligadas ao bloqueio da angiogênese, e alguns extratos também apresentam ação sobre o sistema imune e na inibição de metástases. O extrato da cartilagem de tubarão mais conhecido está na formulação do *Neovastat*® (AE-941), que teve sucesso em estudos realizados em laboratórios, mas falhou em ensaios clínicos realizados em seres humanos, e por isso parou de ser desenvolvido em 2007. Apesar disso, ainda vários extratos estão sob análise, e esses estudos serão importantes para confirmar ou não a viabilidade e aplicabilidade da utilização de extratos da cartilagem de tubarão no tratamento do câncer.

**Palavras-chave:** Cartilagem; Neoplasias; Inibidores da Angiogênese; Carcinogênese.

### **Abstract**

The study aims to discuss the use of extracts derived from shark cartilage in potential cancer therapies. This is a literature review based on literature by consulting the scientific articles selected in the Medline, Scopus and DOAJ database. Twenty-seven articles were included after applying the inclusion and not inclusion criteria established by the authors. The selected studies revealed that there are some extracts derived from shark cartilage with anticancer properties. These properties are mostly related to the blockade of angiogenesis and some extracts also have action on the immune system and inhibition of metastases. The best known shark cartilage extract is the formulation of *Neovastat*® (AE-941), which was successful in studies conducted in the laboratory, but failed in clinical trials in humans, and therefore ceased to be developed in 2007. Nevertheless, yet many extracts are under review, and these studies will be important to confirm or not the feasibility and applicability of the use of shark cartilage extracts in the treatment of cancer.

**Key words:** Cartilage; Neoplasms; Angiogenesis Inhibitors; carcinogenesis.

## Introdução

O câncer é considerado um dos principais problemas de saúde pública no mundo. O aparecimento de um tipo de câncer na vida de um ser humano é um acontecimento muito traumático, dadas as consequências físicas e emocionais desse tipo de enfermidade. Como toda doença grave, o câncer traz ao doente a possibilidade de morte iminente, provocando profundas alterações em sua rotina<sup>1</sup>. A taxa de sobrevivência dos pacientes depende do estágio em que a doença é diagnosticada. O foco principal no estudo da carcinogênese envolve quatro processos fundamentais: proliferação (ciclo celular), apoptose (morte celular programada), angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos) e metástase (infiltração e propagação das células cancerígenas). Baseado nisso, a comunidade científica pesquisa por substâncias naturais ou sintéticas cujos produtos podem influenciar esses processos, principalmente a angiogênese, alterando assim o curso da doença<sup>2</sup>.

A angiogênese é o evento central na carcinogênese. A neovascularização é necessária para que o tecido tumoral possa crescer e sofrer metástase, pois permite a chegada de nutrientes e oxigênio, e a saída de resíduos metabólicos. Tumores que não possuem esta vascularização independente podem crescer, suportados pela difusão passiva de oxigênio, até o tamanho algo em torno de 2 a 3 mm de diâmetro<sup>3</sup>. Quando a neovascularização nos locais dos tumores é bloqueada, a proliferação de células cancerosas é equilibrada pela necrose das mesmas devido a diminuição do suprimento sanguíneo e consequente hipóxia<sup>4</sup>. Por esse motivo, o bloqueio da angiogênese foi, e continua sendo, alvo de pesquisas, levando a descoberta de proteínas angiostáticas e moléculas que inibem a proliferação de células endoteliais, migração e formação de vasos sanguíneos<sup>5</sup>.

A ideia de usar a cartilagem de tubarão como substância anticâncer surgiu do pensamento inicial e errôneo de que os tubarões, por terem esqueleto cartilaginoso, não desenvolveriam câncer<sup>6</sup>. Ajudando a fundamentar essa hipótese temos que a cartilagem é um tecido avascular, e por esta razão suspeitou-se que ela possuía componentes com atividade antiangiogênica. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a cartilagem de tubarão tem um papel importante no tratamento do câncer graças a sua capacidade de inibir o processo de angiogênese<sup>7</sup>. Várias preparações foram obtidas a partir da cartilagem de tubarão para testar essa hipótese: uma delas (U-995) derivada do tubarão azul (*Glauca Prionace*), e outra, o AE-941 (*Neovastat*®), derivado do tubarão-martelo (*Sphyrnalewini*) e do cação-de-espinho (*Squalusacanthias*)<sup>8-10</sup>.

Uma das principais drogas que se apresentaram com o potencial de ser usada no tratamento do câncer foi o *Neovastat*® (AE-941). Ele é proveniente do extrato de cartilagem de tubarão solúvel em água, formado pelas moléculas com propriedades antiangiogênicas da cartilagem de tubarão. Dessa forma, o *Neovastat*® foi capaz de interferir em vários passos do processo de angiogênese tumoral. Administrado pela via oral, apresentava poucos efeitos colaterais (o mais importante eram efeitos no sistema gastrointestinal), o que tornava valioso o seu uso por períodos prolongados, seja em monoterapia ou

em combinação com outras drogas<sup>11,12</sup>. Além de inibir a angiogênese, o *Neovastat*® também apresentou atividades imunoestimulatória, anti-inflamatória e cicatrizante, e também inibição de metaloproteinases de matriz, o que prejudica a migração celular e metástase<sup>6</sup>.

Dessa forma, este estudo tem por objetivo realizar uma revisão para discutir o uso de extratos derivados da cartilagem de tubarão no tratamento do câncer, principalmente enfocando a droga conhecida como *Neovastat*®, além de indicar outras substâncias que podem ter ação em possíveis terapias contra o câncer.

## **Materiais e método**

Foi realizada, no período entre agosto de 2014 e janeiro de 2015, uma revisão bibliográfica baseada na literatura especializada através de consulta a artigos científicos selecionados na base de dados Medline, Scopus e DOAJ. A busca nesses bancos de dados foi realizada utilizando-se as terminologias cadastradas no "Medical Subject Headings" – MeSH e nos Descritores em Ciências da Saúde - DeCS.

A revisão envolveu artigos selecionados após o uso de descritores "Cancer" e "Shark cartilage extract", sendo encontrados inicialmente cento e vinte e sete (127) resultados. Os artigos selecionados foram apreciados entre os autores e destes sessenta e três (63) artigos foram reprovados por apresentarem títulos incompatíveis com o tema proposto. Dessa forma, nessa primeira seleção restaram sessenta e quatro (64) artigos.

Esses artigos foram lidos e a eles foram submetidos critérios de inclusão e não inclusão. Os critérios de inclusão acordados foram a utilização de algum extrato da cartilagem de tubarão no estudo (1) e a aplicabilidade ou não como possível substância anticancerígena (2). Os critérios de não inclusão foram não ser um artigo científico (1) e artigos escritos em outra língua que não o inglês ou o português (2). Após aplicação dos critérios acima, vinte e sete (27) artigos foram mantidos para a realização dessa revisão.

## **Resultados**

### **Câncer**

O câncer é uma doença que tem início quando uma célula se torna anormal devido a uma transformação por mutação genética espontânea ou induzido DNA celular. Essas células cujo DNA foi alterado passam a receber instruções erradas e começam a se multiplicar de forma descontrolada e mais rápida do que as células normais do tecido que fazem parte<sup>1</sup>. As funções celulares tornam-se desordenadas, resultando na expressão exagerada de proteínas responsáveis pela proliferação celular, como a p53, cuja função é controlar o ciclo celular, a transcrição do gene e o reparo do DNA. O gene p53, supressor de tumor, pode apresentar-se inativado ou mutado<sup>13</sup>. A taxa de mortalidade por câncer nos últimos anos vem crescendo em função do

crescimento populacional, processo de industrialização e mudanças nos hábitos de vida. O câncer é a terceira causa de morte (11,84% do total de óbitos) e a segunda causa de morte por doença (27,63%) no Brasil, e a cada ano atinge pelo menos 9 milhões de pessoas, de acordo com dados da Organização Mundial de Saúde. Sendo assim, o câncer é considerado um problema de saúde pública e, esforços devem ser mobilizados para sua prevenção e cura<sup>14</sup>. O foco principal no estudo da carcinogênese envolve três processos fundamentais: angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos), apoptose (morte celular programada) e metástase (infiltração e propagação das células cancerígenas). A compreensão desses processos é fundamental para a pesquisa de substâncias que ajam combatendo tumores<sup>2</sup>.

A angiogênese é o processo fisiológico responsável pela formação de novos vasos sanguíneos<sup>4</sup>. As células endoteliais, responsáveis pela angiogênese, raramente se dividem na vida adulta, exceto quando estimuladas por processos patológicos, como na malignidade. A angiogênese é fundamental na expansão física do tumor, pois é responsável pela nutrição das células tumorais a medida que o tumor cresce<sup>3</sup>. O equilíbrio hemostático desse processo depende do equilíbrio local entre substâncias pró-angiogênicas e antiangiogênicas. O principal agente modulador da pró-angiogênese é o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF). Eles aumentam a permeabilidade vascular, permitindo a chegada de células endoteliais, iniciando a proliferação de novos vasos e sua maturação. As células tumorais possuem uma superexpressão para fatores pró-angiogênicos, estimulando seu crescimento através da migração e proliferação de células endoteliais<sup>7</sup>. Assim, uma mudança fenotípica resultaria num desequilíbrio, favorecendo a sobreexpressão dos fatores pró-angiogênicos como o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e o fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), ajudando no processo patológico<sup>4</sup>.

Quando o processo de angiogênese é bloqueado, os tumores não conseguem progredir e realizar metástases devido à inibição da proliferação celular, migração celular, apoptose das células tumorais e necrose por redução do suprimento sanguíneo<sup>4</sup>. Tumores avasculares ou com pouca vascularização conseguem se manter apenas por difusão passiva, não sendo capazes de proliferar para além de 2 mm ou 3 mm<sup>3</sup>.

Um segundo processo fundamental no estudo da carcinogênese é a apoptose celular. A apoptose, ou morte celular programada, é um processo complexo, que envolve mudanças estruturais drásticas na morfologia celular, incluindo condensação da cromatina, desorganização do núcleo e citoplasma, degeneração da membrana celular e fragmentação do DNA. Ela é relacionada com a homeostase dos tecidos para manter o tamanho adequado dos mesmos. O resultado é a desagregação e morte celular, formando corpos apoptóticos que são rapidamente fagocitados pelas células ao redor. Está bem aceito que o processo de apoptose tem como mediador central uma única família de proteases de cisteína chamadas caspases, que estão envolvidas na sinalização e execução das fases da apoptose. As caspases existem nas células como zimogênios inativos que são ativados por clivagem proteolítica quando um sinal indutor da apoptose está presente, levando à interrupção de

importantes processos celulares e promovendo a morte celular<sup>15</sup>. No câncer, as células tumorais não respondem aos sinais indutores da apoptose, o que leva a uma proliferação desordenada dessas células provocando crescimento tumoral<sup>15,16</sup>.

Uma das características das moléculas antiangiogênicas é a sua capacidade de induzir a apoptose de células endoteliais, mas não a de outros tipos celulares, para não causar uma morte celular generalizada. Essa indução da apoptose de células endoteliais parece representar um componente essencial na atividade antiangiogênica, levando à subsequente morte de células tumorais<sup>12</sup>.

O terceiro processo fundamental no estudo da carcinogênese são as metástases. Metástases são definidas como a habilidade das células cancerígenas se infiltrarem no sistema linfático e vasos sanguíneos, e se disseminarem para outras partes do corpo<sup>2</sup>. A capacidade dos tumores de invadir tecidos e gerar metástases está relacionada com a habilidade de degradar a matriz extracelular, processo que envolve a ativação de proteases extracelulares da família das metaloproteinases (MMPs)<sup>12</sup>. As MMPs são proteases cálcio dependentes que compõem uma família de pelo menos 28 enzimas proteolíticas<sup>17</sup>. Estudos tem mostrado que, coletivamente, as MMPs são capazes de degradar todas os componentes moleculares da matriz extracelular. No meio extracelular, a atividade das MMPs é controlada pelos inibidores teciduais de metaloproteinases, uma família de proteínas composta de quatro membros. A relação entre MMPs e os inibidores teciduais de metaloproteinases determina se a célula invadirá ou não a matriz extracelular<sup>12,18</sup>.

### **Proposta de uso do *Neovastat*®**

O tecido cartilaginoso é um dos poucos tecidos avasculares encontrados nos seres vivos, onde existem substâncias que promovem naturalmente uma inibição da angiogênese no seu interior. Isso tem atraído pesquisadores que têm procurado compreender a base bioquímica para a sua natureza avascular e elaborar hipóteses que poderiam ser usadas na concepção de terapias para o tratamento do câncer em seres humanos através de substâncias antiangiogênicas<sup>19</sup>. Essas informações contribuíram para o desenvolvimento do *Neovastat*®, agente natural composto por várias moléculas com propriedades antiangiogênicas extraídas da cartilagem de tubarão<sup>12</sup>.

O *Neovastat*®, em estudos in vitro e in vivo, foi um extrato que inibia a proliferação de células endoteliais nos tumores, não tendo um efeito significativo na proliferação de células musculares, fibroblastos ou mesmo diretamente nas células tumorais. Investigações posteriores demonstraram que o *Neovastat*® apresentava pelo menos quatro mecanismos de ação: inibição de metaloproteinases de matriz (MMPs), sub-regulação de VEGF, indução de apoptose e estimulação das atividades enzimáticas do ativador de plasminogênio tecidual (tPA). Algumas frações da cartilagem de tubarão mostraram também ação no sistema imune<sup>12,20</sup>.

O principal mecanismo antitumoral do *Neovastat*® se deu pela inibição das MMPs<sup>21</sup>. O *Neovastat*® inibiu primariamente a metaloproteinase-2 (MMP-

2), mas também as MMP-1, MMP-7, MMP-9, MMP-12 e MMP-13 foram inibidas, o que limita muito o potencial invasivo e metastático das células tumorais<sup>19</sup>. A atividade antiangiogênica do *Neovastat*® foi correlacionada também com a inibição de vários membros das MMPs<sup>11</sup>. Em nível molecular, a atividade antiangiogênica tem sido correlacionada com a inibição de MMP-2, MMP-9 e MMP-12 e inibição da atividade de serina elastase, que estão envolvidos na remodelação da matriz extracelular durante a angiogênese e progressão tumoral<sup>4,22,23</sup>.

A formação de novos vasos sanguíneos durante a angiogênese depende da proliferação de células endoteliais e da sua migração por estimuladores angiogênicos como o VEGF e o bFGF<sup>12</sup>. O *Neovastat*® mostrou inibir a proliferação e migração celular induzida pelo VEGF. A migração dependente de VEGF das células endoteliais é um importante componente de diversos processos biológicos, incluindo a cicatrização de feridas, inflamação e angiogênese<sup>12</sup>.

O ativador de plasminogênio tecidual (tPA) converte o plasminogênio da circulação ligado a fibrina para plasmina ativa, levando a degradação da fibrina. A plasmina é uma protease do tipo tripsina com uma ampla especificidade que é capaz de degradar a maioria dos componentes da matriz extracelular, diretamente ou através da ativação de metaloproteinases ou elastases. Altos níveis de tPA são correlacionados com bom prognóstico em vários tumores, enquanto que baixos níveis estão normalmente associados com tumores malignos. O mecanismo antiangiogênico do tPA não está bem claro, mas foi proposto que o tPA pode induzir a degradação da fibrina pró-angiogênica na matriz, resultando em inibição da angiogênese<sup>12</sup>. O *Neovastat*® promoveu um aumento acentuado na produção de plasmina dependente de tPA em animais portadores de glioblastoma<sup>12</sup>.

Com relação à apoptose, o *Neovastat*® induziu a apoptose especificamente nas células endoteliais, processo que envolve a ativação da caspase-3, caspase-8 e caspase-9, resultando em fragmentação do núcleo celular e liberação do citocromo C da mitocôndria para o citoplasma. Em laboratório, a apoptose foi induzida em células endoteliais de bovinos e humanos expostas ao *Neovastat*®<sup>19</sup>.

A descoberta do câncer em tubarões e a falta de resultados promissores dos ensaios clínicos mais recentes com o *Neovastat*® foram graves retrocessos ao seu uso no tratamento do câncer. Ensaios clínicos em pacientes com carcinoma de células renais e câncer de pulmão de não pequenas células foram conduzidos. Em ambos, o *Neovastat*® foi bem tolerado em administrações orais, entretanto nenhum dos estudos reportou qualquer resposta dentro do tumor (em contraste com a necrose tumoral observada em ratos). No ensaio clínico envolvendo o câncer de pulmão, foram associados em um grupo a quimioterapia com o *Neovastate*® no outro quimioterapia com placebo, e não houve diferença estatística na sobrevivência entre os pacientes em uso do *Neovastat*® e os que receberam placebo<sup>19,24,25</sup>. Devido a esses resultados, o *Neovastat*® deixou de ser desenvolvido em 2007.

Para racionalizar a falha do *Neovastat*®, os autores justificaram que o *Neovastat*® é um complexo derivado de um produto natural, em oposição a uma molécula química bem definida, e então carece da farmacocinética e

farmacodinâmica esperadas de um fármaco, o que torna difícil o controle de qualidade do produto<sup>19</sup>.

### Perspectivas para o tratamento

Existem evidências de que a cartilagem de tubarão estimula a resposta imune celular e humoral contra tumores<sup>20</sup>. Uma potente fração imunoestimulatória composta por duas proteínas extraídas da cartilagem de tubarão, com pesos moleculares entre 14 e 15 quilodaltons (kDa), testada em ratos, mostrou ser capaz de aumentar os títulos de anticorpos e de intensificar a resposta de hipersensibilidade tardia contra as células tumorais. O efeito foi proporcional à dose utilizada<sup>26</sup>.

Em laboratório, doses de cartilagem bruta e purificada incubadas com linfócitos normais saudáveis demonstraram grande efeito na proliferação linfocitária. Em células *Natural Killers* (NK), os resultados indicaram que a fração purificada, de baixo peso molecular, inibe a atividade das células NK, enquanto que proteínas de 14 kDa podem aumentar a atividade das células NK<sup>20,26</sup>. A cartilagem purificada, em inoculação intraperitoneal, aumentou o número de linfócitos dentro do tumor do tipo CD4+ e CD8+ e também a razão CD4+/CD8+, indicando maior infiltração linfocitária tumoral. Essas alterações não foram encontradas em linfócitos do sangue periférico<sup>26</sup>.

Os componentes de baixo peso molecular (14kDa) da cartilagem de tubarão, em outro estudo, mostraram ter efeito imunoestimulante em células dendríticas<sup>27</sup>. As células dendríticas são potentes células apresentadoras de antígenos que têm um papel fundamental na resposta imune contra o câncer. Células dendríticas imaturas expostas ao extrato de baixo peso molecular da cartilagem de tubarão revelaram altos níveis de expressão de marcadores de maturação celular após a exposição. O estudo concluiu que essa fração de 14 kDa pode ser potencialmente usada para a estimulação e indução de células dendríticas mediadas por células T para o combate às células tumorais. No entanto, mais estudos são necessários para examinar essa proposta<sup>27</sup>.

Foi demonstrado por Kitahashi<sup>17</sup> que a ingestão de proteínas de baixo peso molecular (proteoglicanos) da cartilagem de tubarão são capazes de inibir a atividade da metaloproteinase-9 (MMP-9). A MMP-9 está induzida em condições patológicas e pode quebrar o colágeno encontrado na membrana basal e tecido conjuntivo pericelular. Sugere-se que a MMP-9 desempenha um papel importante na invasão e metástase de vários tipos de cânceres, como o de pâncreas, pulmão, estômago, mama e também na angiogênese induzida por tumores. O uso de proteoglicanos extraído da cartilagem de tubarão inibiu a MMP-9 em roedores<sup>17</sup>. Entretanto, em outro estudo, Kitahashi observou que proteoglicanos extraídos da cartilagem de tubarão inibiram a carcinogênese pancreática em hamsters através de mecanismos diferentes dos observados em outros inibidores sintéticos de MMPs<sup>18</sup>.

Vários outros componentes derivados do tecido cartilaginoso ainda estão em estudo. Destes, alguns tais como a trombospondina-1, condromodulina-1, o derivado de endostatina tipo XVIII, SPARC (proteína ácida secretada e rica em cisteína) e o colágeno do tipo II derivado do pró-peptídeo N-terminal (PIIBNP) demonstraram propriedades antiangiogênicas ou antitumorais *in vitro* e em

ensaios pré-clínicos in vivo. Esses componentes ainda não possuem um mecanismo de ação claro. Embora eles demonstraram eficiência nesses estudos, ainda estão para mostrar o sucesso como agentes anticancerígenos em seres humanos<sup>19</sup>.

## Conclusões

Desde a descoberta da atividade antiangiogênica de frações determinadas de extratos de cartilagem de tubarão, especulou-se que tais substâncias poderiam ter utilidade como terapia alternativa ou associada às convencionais no tratamento de neoplasias, visto que a angiogênese é um processo fundamental e necessário para a progressão da imensa maioria dos tumores. Contudo, esta propriedade antiangiogênica ainda não se reverteu em resultados favoráveis em seres humanos quanto a inibição do crescimento e disseminação metastática de neoplasias.

É importante notar que trabalhos recentes e bem desenhados abordando a utilização de extratos de cartilagem de tubarão como terapia para neoplasias são escassos, havendo a necessidade de pesquisas futuras e mais conclusivas no que se refere às propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos compostos, e dos efeitos sistêmicos da propriedade antiangiogênica. Esses estudos serão definitivos para confirmar ou não a viabilidade e aplicabilidade da utilização desses extratos no tratamento do câncer.

## Referências Bibliográficas

1. Albuquerque GA, Oliveira MA, Maia ER. Câncer, mulher e sexualidade: uma trajetória histórica marcada por impactos e desafios. *Rev Saúde.com*. 2010;6(2):160–73.
2. De Mejia EG, Dia VP. The role of nutraceutical proteins and peptides in apoptosis, angiogenesis, and metastasis of cancer cells. *Cancer Metastasis Rev*. 2010;29(3):511–28.
3. Barber R, Delahunt B, Grebe S, Davis P, Thornton A, Slim G. Oral shark cartilage does not abolish carcinogenesis but delays tumor progression in a murine model. *Anticancer Res*. 2001;21:1065–70.
4. Dupont E, Falardeau P, Mousa SA, Dimitriadou V, Pepin M, Wang T, et al. Antiangiogenic and antimetastatic properties of Neovastat (Æ-941), an orally active extract derived from cartilage tissue. *Clin Exp Metastasis*. 2002;19:145–53.
5. Gingras D, Nyalendo C, Di Tomasso G, Annabi B, Béliveau R. Activation of tissue plasminogen activator gene transcription by Neovastat, a multifunctional antiangiogenic agent. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;320(1):205–12.
6. Bargahi A, Rabbani-Chadegani A. Angiogenic inhibitor protein fractions derived from shark cartilage. *Biosci Rep*. 2008;28(1):15–21.
7. Ostrander GK, Cheng KC, Wolf JC. Shark Cartilage, Cancer and the Growing Threat of Pseudoscience. *Cancer Res*. 2004;64:8485–91.

8. González RP, Soares F dos SD, Farias RF, Pessoa C, Leyva A, Viana GS de B, et al. Demonstration of Inhibitory Effect of Oral Shark Cartilage on Basic Fibroblast Growth Factor-Induced Angiogenesis in the Rabbit Cornea. *Biol Pharm Bull.* 2001;24:151–4.
9. González RP, Leyva A, Moraes MO. Shark Cartilage as Source of Antiangiogenic Compounds: From Basic to Clinical Research. *Biol Pharm Bull.* 2001;24:1097–101.
10. Horsman MR, Alsner J, Overgaard J. The Effect of Shark Cartilage Extracts on the Growth and Metastatic Spread of the SCCVII Carcinoma. *Acta Oncol (Madr).* 1998;37(22):441–5.
11. Cho J, Kim Y. Sharks: a potential source of antiangiogenic factors and tumor treatments. *Mar Biotechnol.* 2002;4(6):521–5.
12. Gingras D, Boivin D, Deckers C, Gendron S, Barthomeuf C, Béliveau R. Neovastat--a novel antiangiogenic drug for cancer therapy. *Anticancer Drugs.* 2003;14(2):91–6.
13. Schaffer L, Traiman P, Uemura G, et al. Correlação de fatores clínicos e prognósticos, com expressão da proteína P53, no carcinoma invasor de colo uterino. *Rev Saúde.com.* 2012; 8(1): 46-56.
14. Fernandes A, Maфра D. Zinco e câncer: uma revisão. *Rev Saúde.com.* 2005; 1(2): 144-156.
15. Boinvin D, Gendron S, Beaulieu É. The Antiangiogenic Agent Neovastat (Æ-941) Induces Endothelial Cell Apoptosis. *Mol Cancer Ther.* 2002;1:795–802.
16. Simard B, Bouamrani A, Jourdes P, et al. Induction of the fibrinolytic system by cartilage extract mediates its antiangiogenic effect in mouse glioma. *Microvascular research.* 2011; 82(1): 6-17.
17. Kitahashi T, Ikawa S, Sakamoto A, Nomura Y, Tsujiuchi T, Shimizu K, et al. Ingestion of Proteoglycan Fraction from Shark Cartilage Increases Serum Inhibitory Activity against Matrix Metalloproteinase-9 and Suppresses Development of N-Nitrosobis(2-oxopropyl)amine-Induced Pancreatic Duct Carcinogenesis in Hamster. *J Agric Food Chem.* 2012;60:940–5.
18. Kitahashi T, Sato K, Oka Y, et al. Inhibition of Pancreatic Carcinogenesis by Shark Cartilage Proteoglycan in Hamsters. *J Toxic Pathology.* 2006; 19(4): 179-84.
19. Patra D, Sandell LJ. Antiangiogenic and anticancer molecules in cartilage. *Expert Rev Mol Med.* 2012;14:e10: 1–27.
20. Bargahi A, Hassan ZM, Rabbani a, Langroudi L, Noori SH, Safari E. Effect of shark cartilage derived protein on the NK cells activity. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2011;33(3):403–9.
21. Muehlbauer PM. Anti-angiogenesis in cancer therapy. *Semin Oncol Nurs.* 2003;19(3): 180–92.
22. Boinvin D, Gendron S, Beaulieu É. The Antiangiogenic Agent Neovastat (Æ-941) Induces Endothelial Cell Apoptosis. *Mol Cancer Ther.* 2002;1:795–802.
23. Gingras D, Renaud a, Mousseau N, Béliveau R. Shark cartilage extracts as antiangiogenic agents: smart drinks or bitter pills? *Cancer Metastasis Rev.* 2000;19(1-2):83–6.
24. Lu C, Lee JJ, Komaki R, Herbst RS, Feng L, Evans WK, et al. Chemoradiotherapy with or without AE-941 in stage III non-small cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(12): 859–65.
25. Escudier B, Choueiri TK, Oudard S, Szczylik C, Négrier S, Ravaud A, et al. Prognostic factors of metastatic renal cell carcinoma after failure of immunotherapy: new paradigm from a large phase III trial with shark cartilage extract AE 941. *J Urol.* 2007;178(5): 1901–5.

26. Hassan ZM, Feyzi R, Sheikhan A, Bargahi A, Mostafaie A, Mansouri K, et al. Low molecular weight fraction of shark cartilage can modulate immune responses and abolish angiogenesis. *Int Immunopharmacol.* 2005;5(6): 961-70.
27. Safari E, Hassan Z, Moazzeni S. Shark cartilage 14 kDa protein as a dendritic cells activator. *Immunopharmacology and Immunotoxicology.* 2015; 37(2): 165-70

---

**Endereço para correspondência**

Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR)  
Rua Imaculada Conceição, 1155  
Curitiba - PR- Brasil  
CEP 80215-901, Brasil.

Recebido em 06/03/2015

Aprovado em 30/06/2015