

UNIVERSIDADE PAULISTA

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Patologia Ambiental e Experimental

EXAME DE DEFESA

MECANISMO APOPTÓTICO DAS FRAÇÕES DO EXTRATO BRUTO DE *Guatteria riparia* EM CÉLULAS MDA-MB-231 e MCF-10A.

AUTOR: Pablo de Carvalho Domingues

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Ivana Barbosa Suffredini

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Patologia Ambiental e Experimental
da Universidade Paulista – UNIP
como requisito para a obtenção do título de
Doutor em Patologia Ambiental e Experimental

2023

Domingues, Pablo de Carvalho.

Mecanismo apoptótico das frações do extrato bruto de *Guatteria riparia* em células MDA-MB-231 e MCF-10A / Pablo de Carvalho Domingues. - 2023.

102 f. : il. color. + CD-ROM.

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental da Universidade Paulista, São Paulo, 2023.

Área de concentração: Ecotoxicologia e Inovações Terapêuticas.
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ivana Barbosa Suffredini.

1. Morte celular. 2. Célula tumoral. 3. Floresta amazônica.
4. Metástase. 5. Citometria de fluxo. I. Suffredini, Ivana Barbosa (orientadora). II. Título.

Ficha elaborada pelo Bibliotecário Rodney Eloy CRB8-6450

PABLO DE CARVALHO DOMINGUES

**MECANISMO APOPTÓTICO DAS FRAÇÕES DO
EXTRATO BRUTO DE *Guatteria riparia* EM CÉLULAS
MDA-MB-231 E MCF-10A**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental da Universidade Paulista – UNIP como requisito para a obtenção do título de Doutor em Patologia Ambiental e Experimental.

Orientadora:
Prof^a. Dr^a. Ivana Barbosa Suffredini

SÃO PAULO

2023

MECANISMO APOPTÓTICO DAS FRAÇÕES DO EXTRATO BRUTO DE *Guatteria riparia* EM CÉLULAS MDA-MB-231E MCF-10A

Pablo de Carvalho Domingues

RESUMO

O câncer de mama é a segunda neoplasia mais incidente em mulheres. A apoptose regula a recomposição fisiológico-funcional do organismo, bem como no controle do crescimento de células tumorais, quando ocorre alterações nos genes e proteínas envolvidos nesta via. O presente estudo visa à observação do comportamento do extrato na indução à apoptose em células de tumor de mama metastático, em comparação com células normais. Foram feitas avaliações de morte celular e avaliação do ciclo celular, para determinação da fase do ciclo mitótico interrompido pelo extrato, ambos por citometria de fluxo. Também está sendo realizado a quantificação das proteínas totais para posterior quantificação das proteínas relacionadas a apoptose. Foram feitos estudos da expressão para os genes envolvidos na apoptose. Foram realizados ensaios imunoenzimáticos. Com este estudo foi verificado que o extrato de *Guatteria riparia* induz à apoptose em células metastáticas e em células normais. em termos da capacidade de permanência em determinada etapa do ciclo celular, N1091 e suas fases de partição proporcionaram a permanência em G2 e em menor intensidade, G1, das células normais de mama MCF-10A . Já as células de tumor metastático MDA-MB-231 não apresentaram interrupção em uma fase específica do ciclo celular, embora haja maior quantidade de células em G2 e em S, o que demonstra um relativo controle no crescimento das células tumorais ocasionado pelo extrato N1091. Em termos de indução à apoptose, observou-se que N1091 induziu maior porcentagem de apoptose nas células normais de mama, enquanto N1091 e N1091-15 induziram as células MDA-MB-231 à apoptose em maior porcentagem, embora N1091-14 e 1901-16 induziram maior expressão de determinados genes, como BCL-2, BAX e MCL-2, e de proteínas como BAD, Caspase-9 e p53, em relação á célula normal, o que indica uma possível ação dos tratamentos na indução à apoptose pela via intrínseca Os resultados até aqui obtidos demonstram um alto potencial indutor de apoptose do extrato N1091 e suas fases de partição, o que contribui para a continuidade dessa pesquisa em relação à utilização de agentes naturais como princípios antitumorais.

PALAVRAS-CHAVE: morte celular , célula tumoral, floresta amazônica, metástase , citometria de fluxo

APOPTOTIC MECHANISM OF FRACTIONS OF CRUDE EXTRACT OF *Guatteria riparia* IN MDA-MB-231 AND MCF-10A CELLS

Pablo de Carvalho Domingues

ABSTRACT

Breast cancer is the second most common neoplasm in women. Apoptosis regulates the physiological-functional recomposition of the organism, as well as controlling the growth of tumor cells, when changes occur in the genes and proteins involved in this pathway. The present study aims to observe the behavior of the extract in inducing apoptosis in metastatic breast tumor cells, compared to normal cells. Cell death and cell cycle assessments were carried out to determine the phase of the mitotic cycle interrupted by the extract, both using flow cytometry. Quantification of total proteins is also being carried out for subsequent quantification of proteins related to apoptosis. Expression studies were carried out for genes involved in apoptosis. Enzyme immunoassays were performed. This study found that *Guatteria riparia* extract induces apoptosis in metastatic cells and normal cells. In terms of the ability to remain in a given stage of the cell cycle, N1091 and its partition phases provided the permanence in G2 and to a lesser extent, G1, of normal MCF-10A breast cells. The MDA-MB-231 metastatic tumor cells did not show interruption in a specific phase of the cell cycle, although there is a greater quantity of cells in G2 and S, which demonstrates a relative control in the growth of tumor cells caused by the N1091 extract. In terms of induction of apoptosis, it was observed that N1091 induced a higher percentage of apoptosis in normal breast cells, while N1091 and N1091-15 induced apoptosis in MDA-MB-231 cells in a higher percentage, although N1091-14 and 1901-16 induced greater expression of certain genes, such as BCL-2, BAX and MCL-2, and proteins such as BAD, Caspase-9 and p53, in relation to normal cells, which indicates a possible action of treatments in inducing apoptosis by intrinsic pathway. The results obtained so far demonstrate a high apoptosis-inducing potential of the N1091 extract and its partition phases, which contributes to the continuity of this research in relation to the use of natural agents as antitumor principles.

Keywords: apoptosis, necrosis, Amazon rain forest, metastatic tumor, MCF-10A, flux cytometry

Segundo Carl Sagan, temos um dever para com o planeta:

...” Nossas lealdades estão com as espécies e com o planeta. Nós falamos pela Terra. Nossa obrigação de sobreviver e florescer pertence, não só a nós mesmos, mas também ao Cosmos, antigo e vasto, do qual surgimos” ...

AGRADECIMENTOS

Momentos felizes aqueles em que pude desfrutar em todos os momentos durante a realização desse projeto de Doutorado sempre serão lembrados, deixo aqui meus mais sinceros agradecimentos a todos que de alguma forma estiveram envolvidos na realização deste projeto.

A Deus, de onde retirei toda força pela fé e pude ir até o fim.

À minha orientadora Doutora Ivana Suffredini por toda a sua generosidade, confiança e os ensinamentos nessa jornada.

Ao Técnico de Laboratório Sergio Frana um amigo que me ensinou e ajudou muito em todos os momentos.

À minha família, meu esteio com o apoio incondicional na minha vida.

Aos meus professores, a UNIP, a CAPES e a FAPESP que possibilitaram que esse sonho fosse possível.

Daqui só levo alegrias !

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. . Delineamento experimental proposto para o presente projeto	10
Figura 2 Exsicata [AAO3562 (Herbário UNIP2546) referente à espécie <i>Guatteria riparia</i> R.E.Fries (Annonaceae), da qual foi obtido o extrato N1091 e suas fases de partição. Herbário UNIP - Núcleo de Pesquisas em Biodiversidade – NPBio.	11
Figura 3. Porcentagem de crescimento ou letalidade das células normais de mama MCF-10A e das células de tumor de mama MDA-MB-231 após tratamento com o extrato N1091 e suas fases de partição clorofórmio (1091-14), butanólica (1091-15) e aquosa (1091-16). São dados os valores obtidos para curcumina (47) e doxorubicina (46).....	34
Figura 4: Gráfico de Análise de Componentes Principais para o ciclo celular dos tratamentos com N1091 e suas fases de partição nas células MDA-MB-231 e MCF10A	39
Figura 5: Gráfico de Análise de Componentes Principais para a apoptose dos tratamentos com N1091 e suas fases de partição nas células MDA-MB-231 e MCF10A	41
Figura 6: Gráfico de Análise de Componentes Principais para as proteínas de apoptose dos tratamentos com N1091 e suas fases de partição nas células MDA-MB-231 e MCF10A	42
Figura 7: Gráfico de Análise de Componentes Principais dos tratamentos com N1091 e suas fases de partição para a expressão genica das proteínas de apoptose dos nas células MDA-MB-231 e MCF10A.....	44
Figura 8: Esquema ilustrativo das vias de sinalização de apoptose, Intrínseca e Extrínseca	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Citotoxicidade às células normais MCF-10A e de tumor de mama MDA-MB-231 após tratamento com o extrato vegetal N1091 e suas fases de partição, e curcumina.

LISTA DE ABREVIações

AKT	Proteína quinase B
JNK.	c-Jun NH2 Quinase Terminal
PBS	Soro Fetal Bovino
P53.....	Proteína 53
RNA.....	Ácido Ribonucleico
DNA.....	Ácido Desoxirribonucleico
cDNA.....	Código de Sequência Ácido Desoxirribonucleico
RT-PCR.....	Reação em Cadeia de Polimerase em Tempo Real
µg	Micrograma
µL	Microlitro
IC.....	Índice de Crescimento
ml.	Mililitro
mM	Milimolar
U.....	Unidade
IBAMA.....	Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis
INCA.....	Instituto Nacional de Câncer
CASPASES.	cysteine-dependent aspartate-specific proteases

SUMÁRIO

CAPÍTULO I

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS	12
2.1 Objetivos Gerais	12
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	15
4 REFERÊNCIAS	16

CAPÍTULO I

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente na população feminina brasileira, excetuando-se os tumores de pele não melanoma. O risco estimado é de 66,54 casos a cada 100 mil mulheres em cada ano do triênio 2023-2025. Ocupa a primeira posição em todas as regiões brasileiras, com valores maiores no Sudeste (84,46/100 mil) e no Sul (71,44/100 mil), seguidos pelo Centro-oeste (57,28/100 mil), Nordeste (52,20 /100 mil) e Norte (24,99/100 mil); (INCA, 2023). Os cânceres têm sido associados a uma ampla gama de alterações genômicas, essas células sofrem mutações em seu DNA e adquirem características específicas de alta resistência aos sinais de homeostase (KIM,MINKYU et. al., 2021). Os sinais de resistência incluem sinalizações proteína-proteína em que a célula não reconhece os fatores de inibição de crescimento, é resistente à morte celular, permitindo a imortalidade replicativa, indução de angiogênese, e ativação de invasão tecidual e metástase (KIM,MINKYU et. al., 2021). As vias de sinalização que regulam o metabolismo celular para sustentar o crescimento e a proliferação celular podem ser usadas como fonte de combustível por células adjacentes em proliferação (cancerosas e não neoplásicas) bem como as células tumorais são capazes de reprogramar seu metabolismo e escapar da ação imunológica do organismo. Estas células também possuem outro nível de complexidade, conseguindo recrutar células normais que contribuem no desenvolvimento do seu “microambiente tumoral”, (BROWN, 2021), o que dificulta ainda mais o desenvolvimento de novos meios de tratamentos contra o câncer.

Segundo o INCA, tem-se notado um aumento no aparecimento de outras comorbidades durante o tratamento oncológico. Alguns tratamentos são baseados em cirurgias, quimioterapias e radioterapias. Estes possuem benefícios e riscos levados em consideração nas decisões de tratamento para indivíduos e recomendações para grupos de mulheres onde podem reduzir a mortalidade por câncer de mama, mas podem aumentar a mortalidade por outras causas. (KERR et al., 2022). Os tratamentos convencionais cirúrgicos, quimioterapias e radioterapias são severos e com efeitos colaterais agressivos

e requerem rotineiramente o emprego de terapias neoadjuvantes (BURSTEIN et al, 2021). Porém nenhum dos protocolos de tratamento é capaz de eliminar tootalmente as células tumorais, além de proporcionar o aparecimento de efeitos colaterais agressivos que resultam em alta toxicidade e da resistência aos fármacos antineoplásicos disponíveis. Além de tudo, a depender do nível de desenvolvimento do tumor, há a necessidade de doses ainda mais elevadas de medicamentos para que o tecido alvo seja atingido, e com isso, células normais também são atingidas, o que ocasiona sua morte deixando o indivíduo ainda mais debilitado (AMUJURI et al, 2018). Com o objetivo de buscar novos tratamentos alternativos, as pesquisas com compostos naturais vêm crescendo ao longo dos anos, na tentativa de encontrar possíveis fármacos anti-tumorais capazes de minimizar os efeitos colaterais em relação aos já utilizados (SHAHALI et al, 2017).

A busca por novos produtos naturais com atividade antineoplásica levou à identificação de paclitaxel, docetaxel e dos alcaloides da vinca, que já são utilizados em terapias contra o câncer (CRAGG; NEWMAN, 1997; SUFFREDINI et al., 2007). A introdução de novos compostos terapêuticos ativos provenientes da natureza no tratamento contra o câncer representa uma importante evolução para a pesquisa e também para os pacientes com neoplasias Os produtos naturais estão se tornando cada vez mais importantes para a descoberta de medicamentos devido à sua alta diversidade molecular e à sua nova biofuncionalidade. Além disso, os produtos naturais podem proporcionar eficácia e segurança superiores devido às suas propriedades moleculares únicas, condições estas muito relevantes para a utilização como agente antitumoral (NAEEM et al.,2022).

Aproximadamente 20% da biodiversidade mundial pode ser encontrada em território brasileiro, e destacam-se os biomas da Amazônia e da Mata Atlântica. Devido a essa vasta biodiversidade e ao fato de que 60% de todos os medicamentos serem provenientes de fontes naturais (NEWMAN; CRAGG, 2016) os extratos de plantas da Amazônia têm sido triados para a realização de ensaios *in vitro* para descoberta de agentes citotóxicos contra doenças como o câncer de próstata e o câncer de mama (SUFFREDINI et al., 2006a; SUFFREDINI et al., 2007). Por meio de ensaios *in vitro*, os extratos dessas plantas apresentaram atividade antitumoral. Agentes citotóxicos contra células

do câncer de próstata da linhagem PC-3 foram encontradas em 17 extratos de plantas (SUFFREDINI et al., 2006) e também evidenciou-se atividade citotóxica e de letalidade celular na linhagem MCF-7 de adenocarcinoma humano, por 11 extratos de plantas (SUFFREDINI et al., 2007).

Os extratos provenientes da Amazônia que apresentaram toxicidade para células tumorais MCF-7 (SUFFREDINI et al., 2007) foram investigados quanto ao tipo de morte celular que se estabeleceu, e de acordo com as análises, 15 extratos foram selecionados por apresentarem alto índice de apoptose, sendo o extrato bruto orgânico N1091, proveniente de *Guatteria riparia* R.E. Fr.(Annonaceae), o de maior percentual apoptótico (AGUIAR, 2017).

Nos últimos anos, a compreensão que se tem dos mecanismos que orquestram a morte celular e das suas consequências na homeostase aumentou substancialmente. Apoptose, ou morte celular programada, é o tipo de morte onde há a degradação de todos os componentes intracelulares, sem extravasamento para o meio extracelular, pois não há o rompimento da membrana celular, e a qual mantém a homeostase/equilíbrio do tecido (BERTHELOOT et al., 2021).

A apoptose é um modo distinto de morte celular responsável pela eliminação de células senescentes ou indesejáveis em tecidos normais e também em contextos patológicos específicos. Caracteriza-se pela compactação e marginação da cromatina nuclear, a condensação do citoplasma e a convolução dos contornos nucleares e celulares. Em uma fase posterior, os fragmentos de núcleo e as protuberâncias que se formam na superfície da célula, separam-se em corpos apoptóticos que são fagocitados pelas células próximas e degradados dentro dos lisossomos (BERTHELOOT et al., 2021).

O extrato bruto N1091 induziu apoptose em células MCF-7, conforme evidenciado por AGUIAR (2017) e Correia (2020). A proposta do presente trabalho foi realizar a separação química dos compostos desse extrato e avaliar o percentual de apoptose nas células de tumor MDA-MB-231 e células normais MCF-10A que cada grupo químico causa de forma isolada e, possivelmente, identificar qual o grupo químico da planta é responsável pelo processo de apoptose das células tumorais MDA-MB-231 e células normais MCF-10A e também investigar se a morte celular programada sugere a via extrínseca ou intrínseca mitocondrial de indução de apoptose.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos indicam que as fases de partição N1091.15 e N1091.16 mostraram um elevado potencial de que haja princípios ativos indutores de apoptose pela via intrínseca, a expressão dos genes pró-apoptóticos BAX, BAD e BID, encontrando-se mais expressas nos tratamentos das células MDA-MB-231 envolvidos no processo apoptótico pela via intrínseca mitocondrial e demonstraram alta capacidade de uso como medicamentos na terapia antitumoral, a ser dado continuidade e aprofundamento em projetos relacionados ao estudo químico das fases de partição e avaliação em modelos animais.

8 REFERÊNCIAS

- BOICE, A., BOUCHIER-HAYES, L., Targeting apoptotic caspases in câncer, **Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Cell Research**, v. 1867, ed.6, 2020.
- CARNEIRO, B. A., El-Deiry, W.S., “Targeting apoptosis in cancer therapy.” Nature reviews. **Clinical Oncology**, v. 17, p. 395-417, 2020.
- CORREIA, M. S. F. **Estudo do mecanismo apoptótico do extrato de *Guatteria riparia* em células MCF-7**. 2020.– Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental. Universidade Paulista – UNIP, São Paulo, 2020.
- COSTA R.G.A, ANUNCIAÇÃO T.A.D, ARAUJO M.S., et al. In vitro and in vivo growth inhibition of human acute promyelocytic leukemia HL-60 cells by *Guatteria megalophylla* Diels (Annonaceae) leaf essential oil. **Biomed Pharmacother**. 2020
- DESAGHER, S., MARTINOU, J.C., Mitochondrial as the central control point of apoptosis. **In Vitro Cellular & Developmental Biology – Animal**, v. 10, p. 369-376, 2000.
- DUFFY, M. J.; SYNNOTT, N. C.; CROWN, J. Mutant P53 in breast cancer: potencial as a therapeutic target and biomarker. **Breast Cancer Research and Treatment**, p. 1-7, 2018.
- GALVÃO, Alexandre F C et al. “Antitumor Effect of *Guatteria olivacea* R. E. Fr. (Annonaceae) Leaf Essential Oil in Liver Cancer.” **Molecules** (Basel, Switzerland) vol. 27,14 4407. 9 Jul. 2022.
- GÉRARD, C.; GOLDBETER, A. Dynamics of the Mammalian Cell Cycle in Physiological and Pathological Conditions. **WIREs System Biological and Medicine**, v. 8, p. 140-156. 2016.
- GUPTA, S. Molecular signaling in death receptor and mitochondrial pathways of apoptosis. **International Journal of Oncology**, v. 22, p. 15-10, 2003.
- HENGARTNER, M.O. The biochemistry of apoptosis. **Nature**, v. 407, p. 770-776 2000.

INCA, Instituto Nacional de Câncer <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama>
Acesso em 10 de setembro de 2023.

KHAN, TARIQ et al. "Anticancer Plants: A Review of the Active Phytochemicals, Applications in Animal Models, and Regulatory Aspects." **Biomolecules** vol. 10,1 47. 27 Dec. 2019,

KELEKAR, A., Autophagy. **The New York Academy of Sciences**, v. 71, p 1066-1259, 2005.

KERR, J.F., WYLLIE, A.H., CURRIE, A.R., Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. **British Journal of Cancer**, v. 6, p. 239-257,1972.

LANG, SOPHIA J et al. "Antitumor activity of an Artemisia annua herbal preparation and identification of active ingredients." **Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology** vol. 62 (2019):

LEE, G.H., LEE, H.Y., LI, B., KIM, H.R., CHAE, H.J., Bax inhibitor-1-mediated inhibition of mitochondrial Ca²⁺ intake regulates mitochondrial permeability transition pore opening and cell death. **Scientific Reports**, v. 4, n. 5194, 2014.

LIPINSKI, Célio Fernando. **Planejamento de inibidores da polimerização de microtúbulos**: predição da atividade biológica de um grupo de chalconas e proposição de novas estruturas. 2021. Tese (Doutorado em Físico-Química) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2021. doi:10.11606/T.75.2021.tde-23022022-093801.
Acesso em: 2023-10-31.

MORANA, ORNELLA et al. "The Apoptosis Paradox in Cancer." **International journal of molecular sciences** vol. 23,3 1328. 25 Jan. 2022

MONKS, A.; SCUDIERO, D.; SKEHAN, P.; SHOEMAKER, R.; PAULL, K.; VISTICA, D.; HOSE, C.; LANGLEY, J.; CRONISE, P.; VAIGRO-WOLFF, A.; et al. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. **Journal of the National Cancer**

Institute, v. 83, n. 11, p. 757-66, 1991.

MOUDI, M., GO, R., YIEN, C.Y., NAZRE, M., Vinca alkaloids. **International Journal of Preventive Medicine**, v.4, n. 11, p. 1231-1235, 2013.

MURRAY, A.; EVAN, G.; HUNT, T.; NURSE, P. **The Cell-division cycle**. In: The molecular biology of the cell. Nova York: Garland Pub. ed.3, p.863-910, 1994.

NICHOLSON, D. W., From bench to clinic with apoptosis-based therapeutic agents. **Nature**, v. 407, n. 6805, p. 810-816, 2020.

RICCI, M.S., ZONG, W.X., Chemotherapeutic approaches for targeting cell death pathways. **Oncologist**, v. 11, p. 342-357, 2006.

PUMIPUTAVON, KITTI et al. "Cell cycle arrest and apoptosis induction by methanolic leaves extracts of four Annonaceae plants." **BMC complementary and alternative medicine** vol. 17,1 294. 5 Jun. 2017.

RUPNARAIN C, DLAMINI Z, NAICKER S, BHOOLA K. Colon cancer: genetics and apoptotic events. **Biological Chemistry**, v. 385, p. 449-464, 2004.

SHAHALI, A.; GHANADIAN, M.; JAFARI, S. M.; AGHAEI, M. Mitochondrial and caspase pathways are involved in the induction of apoptosis by nardosinen in MCF-7 breast cancer cell line. **Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 13, p. 12-21, 2018.

SHI, Z., YUAN, S., SHI, L., LI, J., NING, G., KONG, X., FENG, S., Programmed cell death in spinal cord injury pathogenesis and therapy. *Cell Proliferation*, v. 54, p. 1-9, 2021.

SHISHODIA, SHISHIR; SETHI, GAUTAM; AGGARWAL, BHARAT B. Curcumin: Getting back to thr roots. Texas, USA. 2005.

SUFFREDINI, I.B., PACIENCIA, M.L.B., VARELLA, A.D., YOUNES, R.N. *In vitro* cytotoxic activity of Brazilian plant extracts against a human lung, colon and CNS solid cancers and leukemia. **Fitoterapia**. v.78, n.3, p.223-6, 2007a.

- SUFFREDINI, I.B.; PACIENCIA, M. L. B.; Frana, S.A.; Varella, D. A.; Younes, R. N. In vitro breast cancer cell lethality of Brazilian plant extracts. **Pharmazie**, v. 62, p. 798-800, 2007.
- SUFFREDINI, I.B.; PACIENCIA, M. L. B.; Frana, S.A.; Varella, D. A.; Younes, R. N. In vitro breast cancer cell lethality of Brazilian plant extracts. **Pharmazie**, v. 62, p. 798-800, 2007b.
- SUFFREDINI, I.B.; PACIENCIA, M. L. B.; VARELLA, D. A.; YOUNES, R. N. In vitro prostate cancer cell growth inhibition by Brazilian plant extracts. **Pharmazie**, v.61, p. 722-724, 2006.
- SUFFREDINI, I.B.; PACIENCIA, M. L. B.; VARELLA, D. A.; YOUNES, R. N. In vitro prostate cancer cell growth inhibition by Brazilian plant extracts. **Pharmazie**, v.61, p. 722-724, 2006.
- SUFFREDINI, I.B.; VARELLA, D. A.; YOUNES, R.N. Cytotoxic Molecules from Natural Sources: Tapping the Brazilian Biodiversity. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 6, p 1-9, 2006a.
- SUFFREDINI, I.B.; VARELLA, D. A.; YOUNES, R.N. Cytotoxic Molecules from Natural Sources: Tapping the Brazilian Biodiversity. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 6, p 1-9, 2006a.
- SUSKI, J.M.; BRAUN, M.; STRMISKA, V.; SICINSKI, P. Targeting cell-cycle machinery in cancer. **Cancer Cell**, v. 39, n. 6, p. 759-778, 2021.
- SZETO HH. Abordagens farmacológicas para melhorar a função mitocondrial em AKI e CKD. **Journal of the American Society of Nephrology**. v. 28, p. 2856–65, 2017.
- UMBREIT, N.T., ZHANG, C.Z., LYNCH, L.D.; BLAINE, L.J., CHENG, A.M., TOURDO, R., SUN, L., ALMUBARAK, H.F., JUDGE, K., MITCHELL, T.J., SPEKTOR, A., PELLMAN, D. Mechanisms generating cancer genome complexity from a single cell division error. **Science**, v. 17, n. 368, p. 240-241, 2020.
- YOUNES, R. N.; VARELLA, D. A.; SUFFREDINI, I. B. Discovery of new antitumoral and antibacterial drugs from Brazilian plant extracts using high throughput screening. **Clinics**, v. 62, p. 763-768, 2008.

- YOUNES, R.N.; VARELLA, D.; SUFFREDINI, I.B. Extração e rastreamento de novas drogas em plantas brasileiras. **Acta Oncológica Brasileira**, v. 20, p. 15–19, 2000.
- YOUNES, Maria et al. “The selective anti-proliferative and pro-apoptotic effect of *A. cherimola* on MDA-MB-231 breast cancer cell line.” **BMC complementary medicine and therapies** vol. 20,1 343. 13 Nov. 2020.
- ZHOU, Q.; WANG, X.; LIU, X.; ZHANG, H.; LU, Y.; SU, S. Curcumin enhanced antiproliferative effect of mitomycin C in human breast cancer MCF-7 cells *in vitro* and *in vivo*. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 32, p. 1402-1410, 2011.
- ZIEGLER, U., GROSCURTH, P. Morphological features of cell death. **News in Physiological Sciences**, v. 19, p. 124-128, 2004.
- ZHOU, H., ZHU, P., WANG, J., ZHU, H., REN, J., CHEN, Y., Pathogenesis of cardiac ischemia reperfusion injury is associated with CK2 α -disturbed mitochondrial homeostasis via suppression of FUNDC1-related mitophagy. **Cell Death and Differentiation**, v. 25, n. 6, p. 1080–1093, 2018



Vice-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa