



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO

LUNA NASCIMENTO VASCONCELOS

**ESTUDO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL DE FLAVONOIDES
BRACHYDINAS EM LINHAGENS DE CÂNCER DE MAMA**

São Luís

2025

LUNA NASCIMENTO VASCONCELOS

**ESTUDO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL DE FLAVONOIDES
BRACHYDINAS EM LINHAGENS DE CÂNCER DE MAMA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, como requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Paula Silva de Azevedo dos Santos

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Cláudia Quintino da Rocha

São Luís

2025

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Nascimento Vasconcelos, Luna.

ESTUDO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL DE FLAVONOIDES
BRACHYDINAS EM LINHAGENS DE CÂNCER DE MAMA / Luna
Nascimento Vasconcelos. - 2025.
75 f.

Coorientador(a) 1: Cláudia Quintino da Rocha.

Orientador(a): Ana Paula Silva de Azevedo dos Santos.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís, 2025.

1. Adenocarcinoma Mamário. 2. Brachydinas. 3.
Fridericia Platyphylla. 4. Cultura Celular. 5.
Citotoxicidade. I. Quintino da Rocha, Cláudia. II. Silva
de Azevedo dos Santos, Ana Paula. III. Título.

LUNA NASCIMENTO VASCONCELOS

ESTUDO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL DE FLAVONOIDES BRACHYDINAS EM LINHAGENS DE CÂNCER DE MAMA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, como requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: / /

BANCA EXAMINADORA:

Prof^a. Dr^a. Ana Paula Silva de Azevedo dos Santos (Orientadora)
Universidade Federal do Maranhão

1º Examinador: Prof^a. Dr^a Crisalida Machado Vilanova (MEMÓRIA)
Universidade Federal do Maranhão

2º Examinador: Prof. Dr Lucas Martins França
Universidade Federal do Maranhão

3º Examinador: Prof. Dr André Alvares Marques Vale

RESUMO

Fridericia platyphylla é um arbusto nativo do Cerrado brasileiro e com grande potencial antiproliferativo, segundo a literatura científica. No mundo, o câncer de mama mata milhares de mulheres todo ano e uma de suas mais principais problemática é a falta de tratamentos acessíveis. O objetivo deste trabalho foi investigar a atividade antitumoral das Brachydinas A e C frente a diferentes linhagens celulares de câncer de mama (MCF-7- adenocarcinoma mamário hormônio responsivo e MDA-MB-231- adenocarcinoma mamário triplo negativo) e em linhagem não tumoral GM 07492A - fibroblasto pulmonar não tumoral). A metodologia envolveu análises *in silico* de predição, da regra de Linpiski e de receptores alvos. O *estudo in vitro* foi composto por ensaios de citotoxicidade, migração celular, ciclo celular, morfologia apoptose e caspases. A abordagem *in silico* revelou que as Brachydinas atendem as características químicas relevantes para protótipos de fármacos e indicou grande possibilidade de interação com o fator induzido por hipóxia (HIF 2 α) e com o receptor androgênico. As concentrações de IC₅₀ obtidas para as Brachydinas A e C variaram entre 4,62 e 6,00 $\mu\text{g/mL}$ para as três linhagens. No ensaio de migração celular, os flavonoides Br-A e Br-C mostraram ter baixa capacidade de inibir a migração celular em MCF-7; em MDA-MB-231 não causou interferência significativa. Baseados nos ensaios *in silico*, de viabilidade e migração, foi estudado na linhagem de receptor estrogênico positiva (MCF-7) o efeito das Brachydinas nos mecanismos de morte. A análise morfológica mostrou revelou alterações típicas do processo apoptótico, como redução no volume celular, perda de adesão e presença de núcleos condensados e corpos apoptóticos em MCF-7 e GM. Brachydinas A e C demonstraram um forte efeito pró-apoptótico, com morte em mais de 90% das células de MCF-7 e GM nas primeiras 24 horas de tratamento, sem efeito no ciclo celular. O ensaio de imunofluorescência revelou a ativação das caspases, em MCF-7 e GM. A Em resumo, as Brachydinas A e C possuem um notável potencial antiproliferativo e pró-apoptótico em células de câncer de mama, sugerindo que esses flavonoides podem ser explorados no desenvolvimento de terapias anticâncer.

Palavras chaves: Adenocarcinoma Mamário; Brachydinas; *Fridericia platyphylla*; cultura celular; citotoxicidade.

ABSTRACT

Fridericia platyphylla is a shrub native to the Brazilian Cerrado and with great antiproliferative potential, according to scientific literature. Around the world, breast cancer kills thousands of women every year and one of its main problems is the lack of affordable treatments. The objective of this work was to investigate the antitumor activity of Brachydins A and C against different breast cancer cell lines (MCF-7 - hormone responsive mammary adenocarcinoma and MDA-MB-231 - triple negative breast adenocarcinoma) and in non-tumor cell line GM 07492A - non-tumor lung fibroblast). The methodology involved in silico analysis of prediction, Linpiski's rule and target receptors. The *in vitro* study consisted of cytotoxicity assays, cell migration, cell cycle, morphology, apoptosis and caspases. The *in silico* approach revealed that Brachydinas meet the chemical characteristics relevant for drug prototypes. The *in silico* prediction indicated that Brachydinas have a great possibility of interacting with the hypoxia-inducible factor (HIF 2 α) and androgenic receptor. The IC₅₀ concentrations obtained for Brachydinas A and C varied between 4.62 and 6.00 μ g/mL for the three strains. In the cell migration assay, the flavonoids Br-A and Br-C showed a low capacity to inhibit cell migration in MCF-7, in MDA-MB-231 did not cause significant interference. Based on *in silico*, viability and migration assays, the effect of Brachydinas on death mechanisms was studied in the positive estrogen receptor lineage (MCF-7). Morphological analysis revealed typical changes of the apoptotic process, such as reduction in cell volume, loss of adhesion and presence of condensed nuclei and apoptotic bodies in MCF-7 and GM 07492A. Brachydinas A and C demonstrated a strong pro-apoptotic effect, with death in more than 90% of MCF-7 and GM 07492A cells in the first 24 hours of treatment, with no effect on the cell cycle. The immunofluorescence assay revealed the activation of caspases in MCF-7 and GM. In summary, Brachydins A and C have remarkable antiproliferative and pro-apoptotic potential in breast cancer cells, suggesting that these flavonoids can be exploited in the development of anticancer therapies.

Keywords: Breast Adenocarcinoma; Brachydinas; *Fridericia platyphylla*; cell culture; cytotoxicity

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 O Câncer de Mama na atualidade	16
2.2 O desenvolvimento do Câncer	18
2.3 Aspectos moleculares do Câncer de Mama	20
2.4 Produtos Naturais e o Tratamento de Câncer	23
2.5 Gênero <i>Fridericia</i> e Espécie <i>Fridericia platyphylla</i> (Cham.) L.G. Lohmann	24
2.6 Sobre a família de flavonoides dímeros da espécie <i>Fridericia platyphylla</i> (Cham.) L. G. Lohmann	26
2.7 Plataformas Preditivas e a Investigação de Novos Bioativos	27
3. OBJETIVOS	28
3.1 Objetivo Geral	28
3.2 Objetivos Específicos	28
4. MATERIAIS E MÉTODOS	29
4.1 Sobre o Material Vegetal	29
4.1.1 Obtenção dos Metabolitos Isolados de <i>Fridericia platyphylla</i>	29
4.2 Sobre as Análises <i>In Silico</i>	30
4.2.1 Avaliação de parâmetros preditivos	30
4.2.2 Estimativa do percentual teórico de absorção gastrointestinal	30
4.2.3 Estimativa teórica da DL_{50}	31
4.3 Sobre as Análises <i>In Vitro</i>	31
4.3.1 Cultura das linhagens celulares	31
4.3.2 Ensaio de Citotoxicidade	32
4.3.3 Ensaio de Migração Celular pelo Método de Ranhura	33
4.3.4 Ensaio de Ciclo Celular	34

4.3.5 Avaliação da morfologia celular.....	35
4.3.6 Ensaio de Apoptose com Laranja de Acridina e Brometo de Etídio	35
4.3.7 Ensaio de Caspases	36
4.3.8 Análise Estatística	37
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
5.1 Sobre a Abordagem <i>In Silico</i>	37
5.1.1 As Brachydinas A e C estão adequadas segundo as cinco regras de regras de Lipinski	37
5.1.2 As Brachydinas A e C podem ser absorvidas via gastrointestinal de forma satisfatória.....	40
5.1.3 Os aspectos gerais químicos das Brachydinas sustentam a investigação como protótipos de fármacos	42
5.1.4 As Brachydinas A e C possuem características biológicas relevantes no contexto do câncer de mama	44
5.1.5 Os Flavonoides Brachydinas A e C possuem capacidade de interação com alvos relevantes no contexto da carcinogênese.....	47
5.2.1 As Brachydinas A e C possuem efeito citotóxico contra diferentes linhagens de câncer de mama	49
5.2.2 Os flavonoides Brachydinas A e C possuem baixa capacidade de retardo da migração celular.....	55
5.2.3 As Brachydinas A e C não possuem efeito modulador do ciclo celular	59
5.2.4 As Brachydinas A e C possuem capacidade de alterar a morfologia celular no processo de apoptose	61
5.2.5 As Brachydinas A e C são capazes de induzir apoptose nas linhagens celulares de câncer de mama e não tumoral	64
6. CONCLUSÃO	68
7. REFERÊNCIAS	69
8. APÊNDICE.....	78