



UFOP

Universidade Federal
de Ouro Preto

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA



GUSTAVO SILVA GALDINO CAMPBELL

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTITUMORAL DE UMA CHALCONA DERIVADA
DO 2-METOXI-4-PROPILFENOL CONTRA DIFERENTES LINHAGENS DE
CÉLULAS CANCEROSAS**

OURO PRETO

2026

GUSTAVO SILVA GALDINO CAMPBELL

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTITUMORAL DE UMA CHALCONA DERIVADA
DO 2-METOXI-4-PROPILFENOL CONTRA DIFERENTES LINHAGENS DE
CÉLULAS CANCEROSAS**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Glenda Nicioli da Silva.

Coorientadora: Kamila de Fátima da Anunciação Campos.

OURO PRETO

2026



FOLHA DE APROVAÇÃO

Gustavo Silva Galdino Campbell

Avaliação do potencial antitumoral de uma chalcona derivada do 2-metoxi-4-propilfenol contra diferentes linhagens de células cancerosas

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico

Aprovada em 06 de março de 2026

Membros da banca

Doutor - Glenda Nicioli da Silva - Orientadora (Universidade Federal de Ouro Preto)
[Doutor] - Luiz Fernando de Medeiros Teixeira - (Universidade Federal de Ouro Preto)
[Doutor] - Livia da Cunha Agostini - (Universidade Federal de Ouro Preto)

Glenda Nicioli da Silva, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 09/03/2026



Documento assinado eletronicamente por **Glenda Nicioli da Silva, DIRETOR(A) DA ESCOLA DE FARMÁCIA**, em 09/03/2026, às 17:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1071799** e o código CRC **08207931**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha orientadora, Profa. Dra. Glenda Nicioli da Silva, que me orientou cuidadosamente, pela disponibilidade em sanar minhas dúvidas e pela contribuição científica ao longo da execução deste trabalho. Sua dedicação e rigor acadêmico foram fundamentais para o desenvolvimento desta pesquisa e para o meu crescimento acadêmico e pessoal.

À minha coorientadora Me. Kamila Aparecida da Anunciação pelo apoio constante e pelas contribuições técnicas que enriqueceram este estudo. Sua contribuição foi fundamental para a consolidação dos resultados apresentados.

Agradeço também ao Programa de Educação Tutorial (PET), que foi parte importante da minha trajetória acadêmica, me proporcionando experiências que ampliaram minha visão crítica, científica e profissional. A participação no PET contribuiu para o desenvolvimento de habilidades de trabalho em equipe, responsabilidade e interesse pela pesquisa científica.

Ao grupo G-TEC, agradeço o acolhimento em um ambiente científico estimulante, de discussões e trocas de conhecimento, bem como o apoio durante a execução do presente trabalho.

Agradeço à parceria dos professores Dr. Thiago Belarmino de Souza e Dr. Geraldo Célio Brandão, que forneceu a molécula objeto de pesquisa, e cedeu as linhagens celulares empregadas neste trabalho respectivamente. Seu apoio e colaboração permitiram a execução das análises propostas, e foram fundamentais para o andamento e qualidade da pesquisa exercida.

Por fim, agradeço ao CNPq e à FAPEMIG pelo apoio financeiro prestado a esta pesquisa, que foi imprescindível para sua execução.

RESUMO

O câncer caracteriza-se pela proliferação descontrolada de células geneticamente alteradas, configurando-se como um dos principais desafios para a saúde pública em razão de sua elevada incidência, recorrência e complexidade terapêutica. Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo avaliar o potencial antitumoral de uma chalcona sintética em modelos celulares de câncer de bexiga (T24) e hepatoma humano (HepG2). O estudo *in vitro* foi conduzido utilizando essas linhagens por apresentarem características biológicas distintas (mutações em gene *TP53* e perfil metabolizador), possibilitando uma melhor compreensão dos mecanismos de ação do composto. Foram avaliados os efeitos sobre a viabilidade celular, sobrevivência clonogênica, migração e morfologia celular, bem como sobre o ciclo celular e a indução de apoptose. Os resultados demonstraram que a chalcona apresentou efeito citotóxico dependente da concentração, promovendo redução significativa da sobrevivência clonogênica em ambas as linhagens tumorais, indicando comprometimento da capacidade proliferativa. Além disso, observou-se diminuição da migração celular, alterações morfológicas, bloqueio do ciclo celular e indução de apoptose nos grupos tratados. Dessa forma, os achados sugerem que a chalcona sintética apresenta potencial antitumoral ao interferir em mecanismos fundamentais para a progressão do câncer, configurando-se como uma promissora candidata ao desenvolvimento de novos fármacos.

Palavras-chave: Chalcona, T24, HepG2, Citotoxicidade, Proliferação celular, Migração, Morfologia, Apoptose.

ABSTRACT

Cancer is characterized by the uncontrolled proliferation of genetically altered cells, representing one of the major challenges to public health due to its high incidence, recurrence, and therapeutic complexity. In this context, the present study aimed to evaluate the antitumor potential of a synthetic chalcone in cellular models of bladder cancer (T24) and human hepatoma (HepG2). The in vitro study was conducted using these cell lines because they exhibit distinct biological characteristics (*TP53* gene mutations and metabolic profile), allowing a better understanding of the compound's mechanisms of action. The effects on cell viability, clonogenic survival, migration, and cell morphology were evaluated, as well as cell cycle progression and apoptosis induction. The results demonstrated that the chalcone exhibited a concentration-dependent cytotoxic effect, promoting a significant reduction in clonogenic survival in both tumor cell lines, indicating impairment of proliferative capacity. In addition, decreased cell migration, morphological alterations, cell cycle arrest, and apoptosis induction were observed in the treated groups. Thus, the findings suggest that the synthetic chalcone presents antitumor potential by interfering with fundamental mechanisms involved in cancer progression, representing a promising candidate for the development of new anticancer drugs.

Key-words: Chalcone, T24, HepG2, cytotoxicity, cell proliferation, migration, morphology, apoptosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Chalcona genérica. Em R ₁ e R ₂ pode haver substituições.....	12
Figura 2: Resultados do ensaio de sobrevivência clonogênica de HepG2 (A) e T24 (B) após tratamento com o composto em relação ao grupo controle não tratado (CNT).	19
Figura 3: Ensaio de migração celular das linhagens HepG2 (A e C) e T24 (B e D) após tratamento com diferentes concentrações do composto, em relação ao grupo controle não tratado (CNT).....	20
Figura 4: Mudanças na morfologia celular das linhagens HepG2 (A) e T24 (B) após tratamento com diferentes concentrações, e do grupo controle (CNT) não tratado. Setas brancas indicam debris celulares, enquanto setas pretas indicam células alongadas.....	21
Figura 5: Histograma do ciclo celular de HepG2 (A) e T24 (B) após tratamento com a chalcona glicosilada em diferentes concentrações, em comparação com os grupos controle não tratados (CNT).....	22
Figura 6: Taxas (%) de células vivas, apoptose precoce, apoptose tardia e necrose causadas pela chalcona nas linhagens HepG2 (A) e T24 (B) em diferentes concentrações após tratamento. *p>0,05 comparadas com grupo controle. #p>0,05 comparadas com grupo controle.....	23

SUMÁRIO

1 Revisão da Literatura	8
1.1 Justificativa	12
2 OBJETIVOS	13
2.1 Gerais	13
2.2 Específicos	13
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
3.1 Cultura celular e composto químico.....	14
3.2 Ensaio de citotoxicidade	14
3.3 Ensaio de sobrevivência clonogênica.....	15
3.4 Ensaio de migração celular e morfologia celular	15
3.5 Avaliação do ciclo celular.....	16
3.6 Ensaio de apoptose	16
4 RESULTADOS	18
4.1 Ensaio de citotoxicidade	18
4.2 Ensaio de sobrevivência clonogênica.....	18
4.3 Ensaio de migração celular e morfologia celular	19
4.4 Avaliação do ciclo celular.....	21
4.5 Ensaio de apoptose	22
5 DISCUSSÃO	24
6 CONCLUSÃO.....	27
7 REFERÊNCIAS:.....	28
8 ANEXOS	36

1 Revisão da Literatura

O câncer é uma doença amplamente conhecida, caracterizada pela proliferação descontrolada de células geneticamente transformadas (Brown, 2023). Trata-se de um importante desafio para a saúde humana, em razão de sua elevada incidência, recorrência e complexidade terapêutica. De acordo com a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer, aproximadamente uma em cada cinco pessoas é acometida por essa doença (IARC, 2024). Além disso, projeções indicam que, em decorrência do crescimento populacional e do envelhecimento, até o ano de 2050 poderão ocorrer mais de 35 milhões de novos casos de câncer, representando um aumento de 77% em relação aos 20 milhões registrados em 2022 em todo o mundo (Bray et al., 2024).

No Brasil, estima-se que, no triênio de 2023 a 2025, ocorram cerca de 704 mil novos casos de câncer, sendo o câncer de pele não melanoma o mais incidente (31,3%), seguido pelos cânceres de mama (10,5%), próstata (10,2%), cólon e reto (6,4%) e pulmão (5,3%) (INCA, 2022). Em 2022, o câncer de bexiga ocupou a oitava posição em incidência e a décima segunda em mortalidade, considerando ambos os sexos, com 17.028 novos casos e 6.146 óbitos, sendo aproximadamente três vezes mais frequente e letal em homens do que em mulheres (GLOBOCAN, 2022). No mesmo período, o carcinoma hepatocelular apresentou 13.599 novos casos, ocupando a décima posição em incidência, e 13.041 óbitos, correspondendo à sétima colocação em mortalidade (GLOBOCAN, 2022).

Os fatores de risco associados a essas neoplasias são diversos, destacando-se o tabagismo, a exposição a poluentes ambientais e os riscos relacionados à dieta. O tabagismo expõe o indivíduo a hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e aminas aromáticas, que promovem danos ao DNA por meio da formação de adutos, quebras e modificações das bases nitrogenadas (Cumberbatch et al., 2016). Embora o risco seja menor em ex-fumantes quando comparado aos fumantes ativos, ainda permanece superior ao observado em não tabagistas (Cumberbatch et al., 2016). Além disso, a exposição a poluentes desempenha papel relevante nesse contexto. A ingestão de água contaminada com arsênio pode contribuir para o desenvolvimento

de câncer de bexiga e de pulmão (Smith et al., 1998). Estudos epidemiológicos reforçam a associação entre a exposição ao arsênio e o surgimento e mortalidade por câncer de bexiga e fígado, especialmente em populações que utilizam água proveniente de poços artesianos, uma vez que o solo pode reter o elemento e transferi-lo para águas subterrâneas (Baris, 2016). Embora essa relação não esteja completamente elucidada, acredita-se que envolva a formação de metabólitos carcinogênicos ou a interação do metal com micronutrientes do organismo (Anetor, 2007;).

A ingestão de água clorada, proveniente de sistemas de abastecimento ou piscinas, também pode representar um fator de risco, especialmente para o câncer de bexiga, em razão da formação de subprodutos denominados trihalometanos, como clorofórmio e bromofórmio, resultantes da reação entre halogênios e matéria orgânica (Affornalli, 2021; Weisman et al., 2022). Embora não estabeleça relação causal direta, estudos indicam associação plausível entre a exposição crônica a esses compostos e o desenvolvimento de câncer, principalmente em tabagistas, sugerindo possível efeito sinérgico (Cantor et al., 1998).

O carcinoma urotelial de bexiga é a neoplasia maligna mais prevalente do trato urinário, correspondendo a cerca de 90% dos casos no Ocidente, originando-se no urotélio e apresentando elevada variabilidade clínica e molecular (Knowles, 2015). Esses tumores são classificados em baixo e alto grau, refletindo seu comportamento biológico. Tumores de baixo grau apresentam menor atipia celular e baixo potencial invasivo, enquanto os de alto grau exibem elevada atipia nuclear, alta taxa mitótica e maior risco de progressão para formas invasivas e metastáticas (Humphrey, 2016).

Tumores de baixo grau tendem a apresentar mutações ou ativações no gene *FGFR3*, enquanto os de alto grau geralmente exibem mutações no gene *TP53* e alterações em vias relacionadas ao ciclo celular (Bakaar, 2009). O gene *TP53* codifica uma proteína fundamental na regulação do ciclo celular, apoptose e mecanismos de reparo. Em condições normais, a *p53* é ativada em resposta a danos celulares, promovendo bloqueio do ciclo celular. Sua mutação resulta em perda da função supressora tumoral, favorecendo a proliferação e o acúmulo de mutações secundárias (Soussi & Wiman, 2007).

Os sintomas do câncer de bexiga variam conforme o estágio e o grau histológico, sendo a hematúria o sinal mais comum, podendo ser acompanhada por dor pélvica, disúria, fadiga e perda de peso (Leslie, 2025). Tumores de alto grau incluem os músculo-invasivos, geralmente associados à mutação do *TP53*, enquanto os de baixo grau são menos agressivos e apresentam menos alterações genéticas (Downes, 2025; Leslie, 2025). Essa diferenciação é fundamental para o prognóstico e definição terapêutica.

O diagnóstico do câncer de bexiga baseia-se principalmente na citoscopia de luz branca, considerada padrão-ouro, embora seja invasiva e apresente limitações (Dyrskjøt et al., 2023; Da Silva, 2025). A citologia urinária constitui método complementar, especialmente eficaz para tumores de alto grau, apesar de baixa sensibilidade (Tran et al., 2021; Xu et al., 2021).

As opções terapêuticas incluem ressecção transuretral, cistectomia, terapia intravesical, radioterapia e quimioterapia (Calzada, 2024). A cisplatina constitui o tratamento padrão, porém apresenta elevada taxa de recidiva e efeitos adversos, como neurotoxicidade e nefrotoxicidade, além da possibilidade de resistência tumoral (Bellmunt, 2021; Minerva, 2023; Shi et al., 2022).

O carcinoma hepatocelular é a principal neoplasia maligna do fígado, caracterizada por elevada morbimortalidade e diagnóstico tardio (Villanueva, 2019). Seu desenvolvimento está associado ao consumo excessivo de álcool, infecções persistentes e exposição a agentes hepatotóxicos, que promovem inflamação crônica e acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas (Farazi & DePinho, 2006). Esse carcinoma envolve diversas vias relacionadas ao ciclo celular, apoptose, estabilidade genômica e metabolismo, destacando-se mutações em *TP53*, *TERT* e *CTNNB1* (Nault, 2013; Schulze, 2016). Essas alterações favorecem crescimento descontrolado e resistência à apoptose.

Em estágios iniciais, o CHC é geralmente assintomático. Com a progressão da doença, surgem sintomas como anorexia, perda de peso, icterícia, hepatomegalia e ascite (Amin, 2025). Está frequentemente associado à cirrose e hepatites B e C (Silva, 2025). O diagnóstico tardio limita as opções terapêuticas devido ao comprometimento da função hepática (Tampaki, 2023).

O diagnóstico do CHC envolve ultrassonografia, dosagem de AFP, tomografia e ressonância magnética. A RM é considerada padrão-ouro, apresentando maior sensibilidade, especialmente com contraste (Frenette, 2019; Roberts, 2018). A biópsia, embora sensível, apresenta limitações técnicas (Jain, 2014; Parra, 2023).

O sorafenibe é um dos principais tratamentos em estágios avançados, atuando como inibidor de tirosina quinase, embora apresente eficácia limitada e efeitos adversos relevantes (Geng, 2020; Llovet, 2008; Pang, 2022). Alternativas cirúrgicas incluem ressecção hepática e transplante, apesar das limitações impostas pela escassez de órgãos (Ryder, 2003; Lin, 2012).

Os produtos naturais têm sido utilizados historicamente como fonte terapêutica, apresentando diversas atividades biológicas (Viegas, 2006; Parham et al., 2020). Diversos fármacos modernos, como o ácido acetilsalicílico, originaram-se dessas fontes (Paez Espinosa, 2012).

Estudos demonstram a atividade citotóxica de compostos naturais sobre linhagens tumorais, como HepG2 e T24 (Kuate, 2017; Liu, 2019; Bailly, 2020; Jiang, 2018). No câncer de bexiga, compostos como artesunato e ácido abiético demonstraram efeitos citotóxicos e indutores de apoptose e ferroptose (Zuo, 2014; Xu, 2023).

As chalconas pertencem à classe dos flavonoides e apresentam sistema α , β -insaturado carbonílico, conferindo elevada reatividade biológica (Rajendran et al., 2022). Possuem atividades anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana e antitumoral (Nowakowska, 2007). Seus mecanismos incluem indução de apoptose, geração de estresse oxidativo, ativação de caspases, liberação de citocromo c e regulação de Bax/Bcl-2 (Das & Manna, 2016). Ademais, interferem no ciclo celular, podendo causar bloqueio nas fases G0/G1 ou G2/M por meio da regulação negativa de ciclinas e quinases dependentes de ciclinas (CDKs), contribuindo para supressão tumoral e potencialização da susceptibilidade de células cancerosas à apoptose. (Michalkova et al., 2021).

Estudos demonstram efeitos antiproliferativos, antimigratórios e pró-apoptóticos, como observado com a cardamomina em osteossarcoma (Zhang, 2021)

e com a licochalcona A em câncer de bexiga (Hong, 2019). No carcinoma hepatocelular, chalconas também demonstraram indução de morte celular e apoptose (Sahin, 2020).

Dessa forma, as chalconas (Figura 1) configuram-se como uma classe promissora de compostos bioativos, com potencial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas no tratamento do câncer.

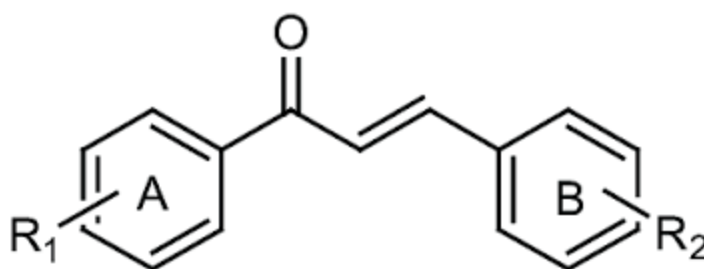


Figura 1: Chalcona genérica. Em R₁ e R₂ pode haver substituições

Disponível em: <https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Estrutura-geral-das-chalconas_fig6_340284688>

1.1 Justificativa

Diante da elevada morbimortalidade e incidência associadas ao câncer (Poland & Davies, 2024), bem como das limitações dos esquemas terapêuticos atualmente disponíveis, torna-se necessária a investigação de novas alternativas com potencial antineoplásico (Wang, 2019). Nesse contexto, as chalconas destacam-se em razão de sua diversidade estrutural e dos múltiplos mecanismos relacionados à sua atividade antitumoral (Nowakowska, 2007). Entretanto, sua aplicabilidade prática apresenta desafios associados às suas propriedades farmacológicas, o que reforça a importância de estudos voltados à otimização de seu desempenho (Chunarkar-Patil, 2024). Assim, o presente trabalho propõe-se a avaliar o potencial antitumoral de uma chalcona sintética modificada em modelos de câncer de bexiga e de carcinoma hepatocelular, contribuindo para o avanço do conhecimento e para o desenvolvimento de novos agentes antineoplásicos mais eficazes e seguros.

2 OBJETIVOS

2.1 Gerais

Avaliar o potencial antitumoral de uma chalcona derivada do 2-metoxi-4-propilfenol contra diferentes linhagens de células cancerígenas.

2.2 Específicos

- Estudar os efeitos citotóxicos e antiproliferativos do composto;
- Avaliar os efeitos do composto sobre a morfologia celular;
- Avaliar os efeitos do composto sobre o ciclo celular;
- Avaliar os efeitos do composto sobre a migração e adesão celular;
- Estudar efeitos apoptóticos do composto.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Cultura celular e composto químico

As linhagens celulares de hepatoma, HepG2 (ATCC® HB-8065™), e de câncer de bexiga, T24 (ATCC® HTB-4™), foram cultivadas para experimentação. Essas células foram mantidas em meio de cultura Eagle modificado por Dulbecco, DMEM, (Sigma-Aldrich) e suplementadas com soro fetal bovino (Cultilab Ltda) a 10%, e antibióticos (penicilina/estreptomicina). As culturas foram incubadas a 37°C e 5% CO₂ em atmosfera umidificada. Grupos de células controle, que não foram expostas ao tratamento, foram adicionadas aos experimentos, que foram realizados em triplicata.

A chalcona foi solubilizada em dimetilsulfóxido, DMSO (Synth), para os experimentos. A solução estoque obtida possuía concentração de 1 mg/mL, que foi diluída para atingir concentrações necessárias para experimentação.

3.2 Ensaio de citotoxicidade

A citotoxicidade foi determinada pelo método de redução de MTT (brometo de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-yl]-2,5 difenil tetrazólio) (Sigma-Aldrich), um sal que é reduzido pela desidrogenases mitocondriais de células metabolicamente ativas, mudando a cor, de amarelo para roxo. A linhagem MRC-5 (ATCC® CCL-171™) foi utilizada a fim de verificar o índice de seletividade do composto para as tratadas linhagens celulares cancerosas, uma vez que são células saudáveis de fibroblastos de um feto masculino de 14 semanas. Dessa maneira, é possível avaliar a afinidade da chalcona por componentes das células cancerosas, em detrimento de células saudáveis.

As suspensões celulares mantidas em meio DMEM e suplementadas com 5% de soro fetal bovino (FBS) e adicionadas de penicilina/estreptomicina (100 UI/mL) foram distribuídas em placas de 96 poços, com densidade de 2×10^4 células para a linhagem HepG2, e 1×10^4 células por poço para as linhagens T24 e MRC-5 e mantidas por 24 h, permitindo a formação de uma monocamada celular no fundo dos poços. Após formação da monocamada, o meio foi removido e cada poço recebeu 100 µL de solução contendo o composto, e 100 µL de meio DMEM novo, com 1% FBS. As placas foram incubadas novamente e 2 h antes da análise, foi adicionado 20 µL de solução contendo 1.0 mg/mL de solução de MTT, preparado em salina estéril adicionada de

fosfato (PBS). O tempo de tratamento, com diferentes concentrações da chalcona foi de 24 h (MRC-5), 48 h (T24) e 72 h (HepG2).

A quantificação da reação de redução do sal MTT foi avaliada pela medição da absorbância de cristais formazan a 490 nm usando um leitor de microplacas VICTOR TM X3 (PerkinElmer) e o software WorkOut 2.5.

3.3 Ensaio de sobrevivência clonogênica

A fim de avaliar a capacidade das células de formar clones após tratamento com a chalcona, realizou-se o ensaio de sobrevivência clonogênica. Neste ensaio, as células foram semeadas em placas de 24 poços, com densidade de 1.0×10^5 células/mL. Elas foram tratadas com a chalcona glicosilada em concentrações de 1.5, 3 e 6 $\mu\text{g/mL}$ por 48 h. Após o período de tratamento, foram lavadas com solução de Hanks, adicionadas de tripsina e aproximadamente 1,000 células destas foram semeadas em placas de 12 poços. Essas células foram incubadas por 10 dias em uma estufa com atmosfera a 5% de CO_2 , para permitir formação de colônias. Seguido da incubação, o meio de cultura foi removido e as células lavadas com solução de Hanks. A fixação foi feita com formaldeído 4% por 20 minutos, seguido de desidratação com metanol 100% por 20 minutos adicionais. As células foram então coradas com solução 0.5% cristal violeta preparada em metanol 25%. A coloração excessiva foi removida com solução de ácido acético 35%. A absorbância foi medida a 570 nm usando um espectrofotômetro e os resultados expressos como porcentagem de colônias formadas em comparação às células não tratadas.

3.4 Ensaio de migração celular e morfologia celular

A migração celular é um importante fator a ser considerado em se tratando de cânceres, pois ele mede a capacidade metastática das células. Para avaliar essa característica foi utilizado o ensaio de cicatrização de ferida. As células foram semeadas em placas de 24 poços sob densidade de 1.0×10^5 células por poço por um período de 24 h, para permitir adesão. Após esse período, uma ponteira de pipeta estéril de 200 μL foi utilizada para friccionar a monocamada celular, causando uma ferida. A área inicial foi fotografada usando um microscópio invertido equipado com câmera. Em seguida as células foram lavadas com solução de Hanks e tratadas com as concentrações de 1.5, 3 e 6 $\mu\text{g/mL}$ da chalcona glicosilada por 48 h. Ao fim do período de tratamento a ferida foi novamente fotografada e a migração das células

para dentro da ferida foi medida e avaliada usando os softwares ImageJ® e GraphPad Prism®, sendo expressas em porcentagem.

Para a morfologia celular, 2.0×10^5 células foram plaqueadas em placas de 12 poços por 24 h para aderirem ao fundo do poço. Após esse tempo as células foram tratadas com as mesmas concentrações do teste de cicatrização de feridas por 48 h. Após o tratamento as células foram observadas e fotografadas em microscópio invertido equipado com câmera, sob aumento de 200X.

3.5 Avaliação do ciclo celular

As células foram cultivadas em placas de 12 poços com densidade de 1.0×10^5 células/poço, e incubadas por 24 h para permitir aderência ao fundo. Após essa incubação, as células foram tratadas com a chalcona, com as concentrações de 0.7, 1.5 e 3 $\mu\text{g/mL}$ por 48 h adicionais. Ao final deste período, as células foram lavadas com solução de Hanks, tripsinizadas e o sobrenadante coletado em tubos Falcon, e em seguida, esses tubos foram centrifugados a 1,000 RPM por 10 minutos. Após centrifugação, o sobrenadante foi descartado e o pellet de células foi ressuscitado em 200 μL de solução corante de iodeto de propídio (PI) antes de serem transferidas para tubos de citometria de fluxo. Esses tubos foram incubados no escuro, em gelo por 30 minutos. A análise de 20,000 eventos foi feita em citômetro de fluxo usando o equipamento BD FACScalibur® (BD biosciences), e os dados analisados no software FlowJo®.

3.6 Ensaio de apoptose

As células em fase de crescimento exponencial foram cultivadas em placas de 12 poços, sob densidade de 1.0×10^5 células/poço, em 3 mL de meio DMEM completo. Quatro grupos controle foram incluídos neste experimento, além dos grupos de teste: Grupo sem nenhum marcador, um grupo marcado apenas com PI, um grupo apenas com Anexina V, e um grupo contendo PI e Anexina V. Após 24 h as células foram tratadas com a chalcona glicosilada nas concentrações de 6, 3 e 1.5 $\mu\text{g/mL}$ por 48 h. Findado este tempo, o sobrenadante de cada poço foi transferido para tubos de citometria e centrifugados a 1,100 RPM por 10 minutos. As células que permaneceram aderidas aos poços foram lavadas com 1 mL de solução de Hanks e 500 μL de tripsina para se soltarem dos poços. A tripsina foi inibida com 500 μL de meio DMEM completo e o tanto o sobrenadante centrifugado quanto as células dos poços foram reunidas

em tubos de citometria e centrifugadas novamente a 1,100 RPM por 10 minutos. Após este tempo o sobrenadante foi descartado.

Para marcação, a solução de Anexina V (1X), foi preparada a partir da diluição de 1 mL do componente C (5X) em 5 mL de água destilada. Em seguida, a solução de PI 100 µg/mL foi preparada diluindo-se 5 µL da solução estoque 1 mg/mL (componente B) em 45 µL de tampão 1X. Em cada amostra as células foram ressuspensas em 100 µL de tampão 1X, adicionando 5 µL de Anexina V conjugada com FITC (componente A) e 1 µL de solução de PI. Os tubos foram homogeneizados utilizando um vórtex e incubadas por 15 minutos a temperatura ambiente, sob o abrigo de luz. Após período de incubação, outros 100 µL de tampão 1X foi adicionado às amostras, que foram rapidamente homogeneizadas novamente e mantidas em gelo até execução da citometria de fluxo e obtenção dos dados da análise.

4 RESULTADOS

Os resultados desse trabalho foram publicados em Nakao IA, Hermenegildo AM, Vaz LBA, Reis ACC, Coutinho GG, Campbell GSG, Almeida TC, Amparo TR, de Fatima Anunciação K, da Silva GN, Braga SFP, Brandão GC, de Souza TB. Development of new glycosyl-chalcones targeting cancer cells through recognition of cellular carbohydrate receptors. Future Med Chem. 2025 Dec;17(24):2999-3012. doi: 10.1080/17568919.2025.2589717 (Anexo 1).

4.1 Ensaio de citotoxicidade

O ensaio de citotoxicidade revelou afinidade da molécula pelas células tumorais, observado pelo Índice de Seletividade (IS) (Tabela 1). Esse resultado confirma a escolha da molécula para prosseguimento com os futuros testes realizados. Para isso, as células foram tratadas com diluições seriadas que variaram de 100 a 0.78125 µg/mL.

Composto	CC ₅₀ µM				
	MRC-5	T24	IS	HepG2	IS
MB01D	17,33±1,65	4,41±1,47	3,93	4,91±2,20	3,53

Tabela 1: Resultados do ensaio de citotoxicidade do composto sobre a linhagem celular MRC-5 e linhagens cancerosas T24 e HepG2, e índice de seletividade (IS).

4.2 Ensaio de sobrevivência clonogênica

O ensaio de sobrevivência clonogênica mede a capacidade das células de formarem colônias após tratamento. O resultado deste ensaio indicou que a quantidade de colônias de T24 teve significativa redução apenas na maior concentração de tratamento, de 6 µg/mL, enquanto na linhagem HepG2 a quantidade de colônias foi significativamente reduzida em qualquer concentração de tratamento, se comparados com a quantidade de colônias do grupo controle (Figura 2).

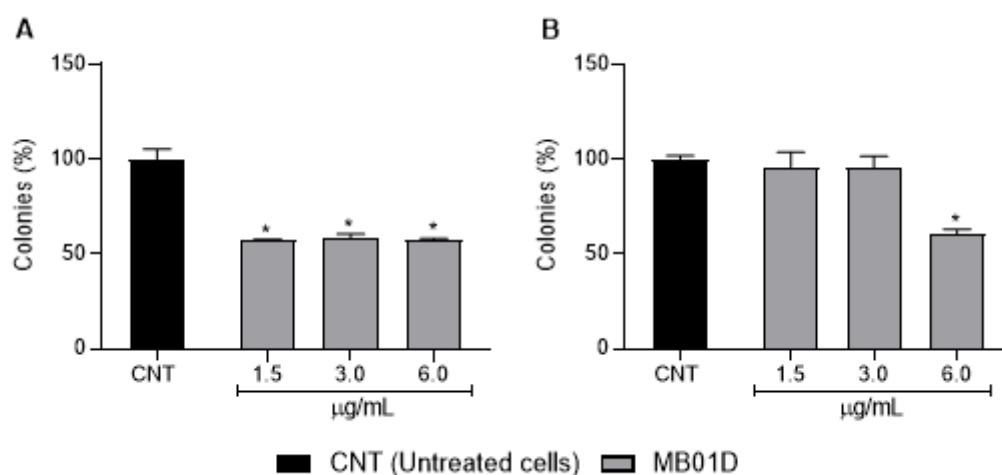
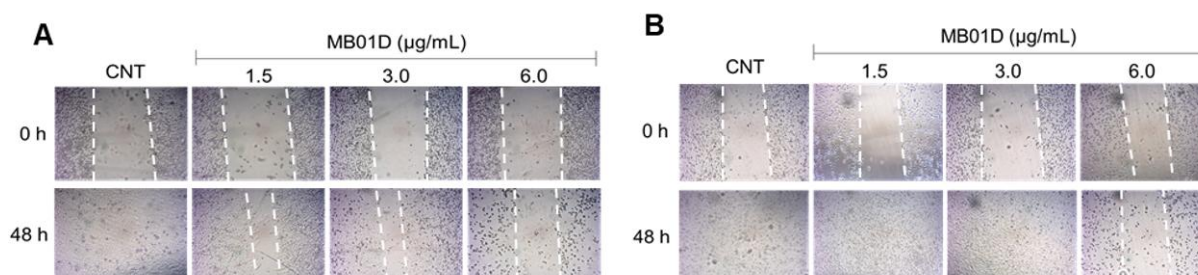


Figura 2: Resultados do ensaio de sobrevivência clonogênica de HepG2 (A) e T24 (B) após tratamento com o composto em relação ao grupo controle não tratado (CNT).

4.3 Ensaio de migração celular e morfologia celular

O ensaio de migração celular visa avaliar o comportamento e capacidade metastática das células tumorais após tratamento com o fármaco proposto, no nosso caso, a chalcona glicosilada. Novamente, os resultados foram semelhantes aos da sobrevivência clonogênica: A linhagem T24 teve resultados significativos de redução da migração celular apenas na maior concentração de tratamento (6µg/mL), enquanto a linhagem HepG2 teve redução significativa da migração em ambas as concentrações de tratamento testada (Figuras 3a - 3d).



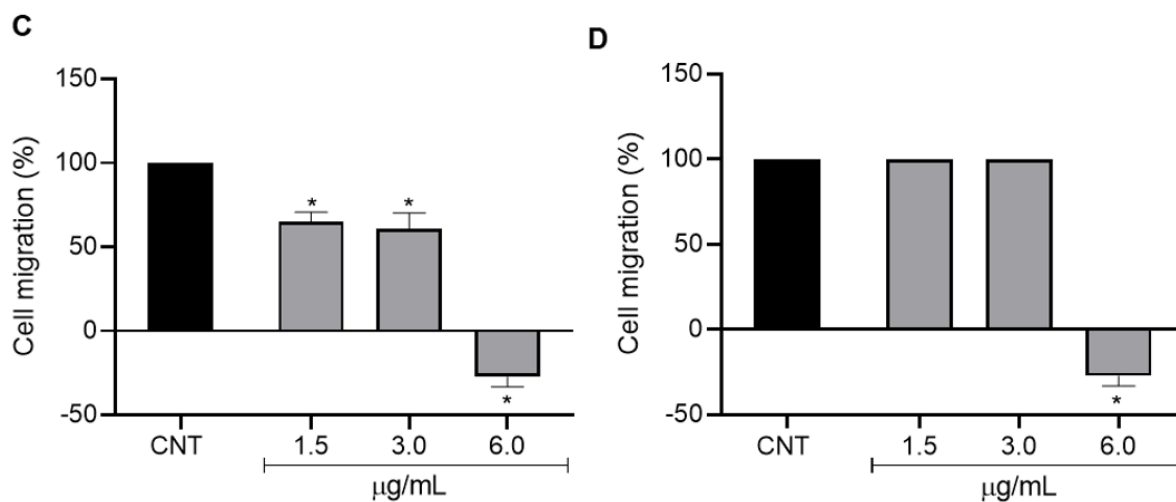


Figura 3: Ensaio de migração celular das linhagens HepG2 (A e C) e T24 (B e D) após tratamento com diferentes concentrações do composto, em relação ao grupo controle não tratado (CNT).

Sobre a morfologia celular, o objetivo foi avaliar se o composto causa alguma alteração na aparência e características morfológicas. Em ambas as linhagens celulares houve diminuição da densidade celular, bem como arredondamento das células, surgimento de debris celulares e células mais alongadas que o normal, indicando morte celular (Figuras 4a - 4b).

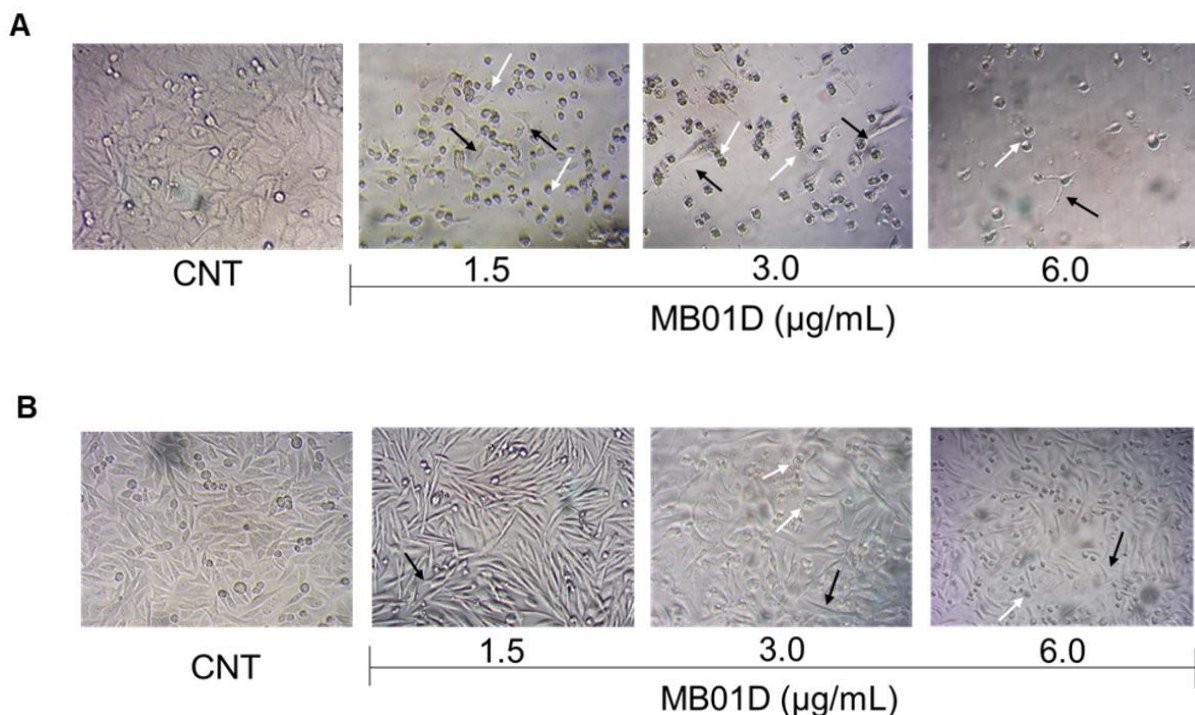


Figura 4: Mudanças na morfologia celular das linhagens HepG2 (A) e T24 (B) após tratamento com diferentes concentrações, e do grupo controle (CNT) não tratado. Setas brancas indicam debris celulares, enquanto setas pretas indicam células alongadas

4.4 Avaliação do ciclo celular

O citômetro de fluxo permite avaliar e quantificar as células nas diferentes fases do ciclo celular, e essa característica é muito utilizada para verificar se os mecanismos dos compostos testados, pois permite visualizar em que ponto do ciclo celular houve parada da progressão com o tratamento, portanto, redução da replicação celular, ou não.

Após a execução deste teste, foi possível observar que as células T24, quando tratadas com a chalcona glicosilada em questão, tiveram aumento no número de células na fase G0/G1, enquanto reduziram a quantidade de células na fase S, demonstrando que a molécula causou parada no ciclo celular para esta linhagem.

Para a linhagem HepG2, em concentrações mais baixas a parada do ciclo ocorreu na fase G0/G1, enquanto em concentrações mais altas houve expressivo

aumento de células na fase Sub-G1 e redução de células na fase G0/G1, sugerindo que levou essas células à morte (Figura 5).

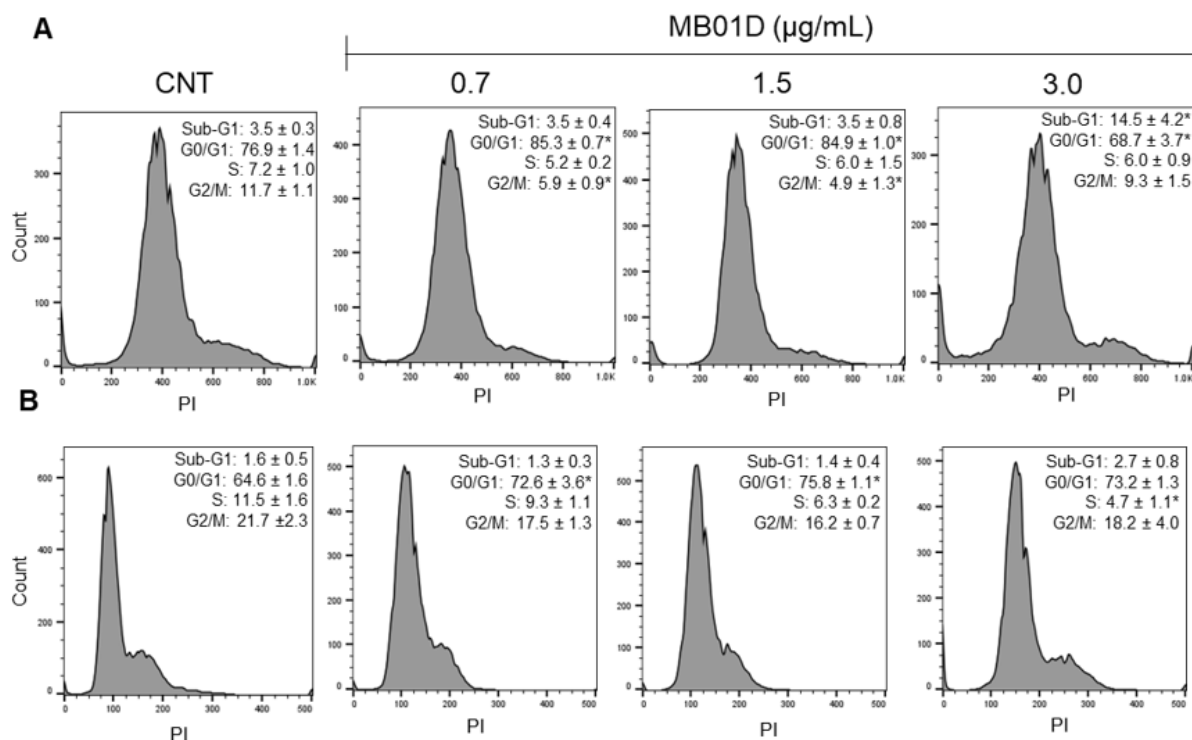


Figura 5: Histograma do ciclo celular de HepG2 (A) e T24 (B) após tratamento com a chalcona glicosilada em diferentes concentrações, em comparação com os grupos controle não tratados (CNT)

4.5 Ensaio de apoptose

Os resultados deste ensaio mostram que, em ambas as linhagens celulares, T24 e HepG2, um aumento significativo de células em apoptose foi detectado após tratamento com as concentrações 3.0 e 6.0 µg/mL da chalcona glicosilada testada (Figura 6).

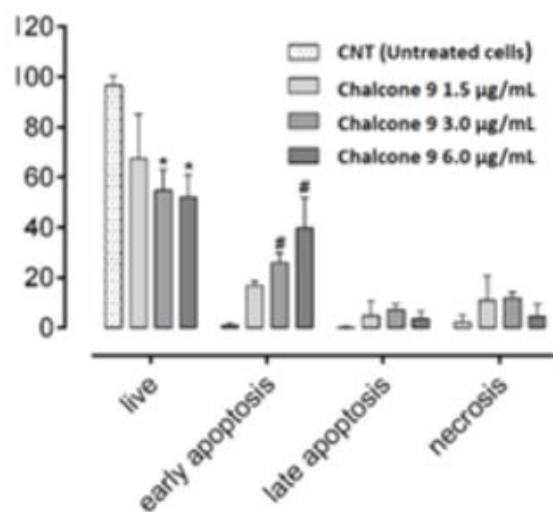
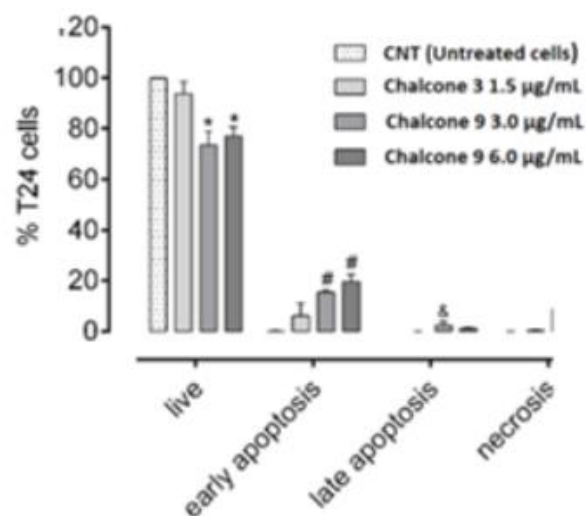
A**B**

Figura 6: Taxas (%) de células vivas, apoptose precoce, apoptose tardia e necrose causadas pela chalcona nas linhagens HepG2 (A) e T24 (B) em diferentes concentrações após tratamento. * $p > 0,05$ comparadas com grupo controle. # $p > 0,05$ comparadas com grupo controle.

5 DISCUSSÃO

O câncer é caracterizado por rápida progressão, apresentando elevadas taxas de incidência e mortalidade (Poland & Davies, 2024), especialmente quando associado a sítios específicos ou a mutações que influenciam o grau de agressividade da doença. Diante desse cenário e das limitações dos tratamentos atualmente disponíveis, torna-se fundamental a investigação de novas moléculas com maior efetividade terapêutica e menor incidência de efeitos adversos (Demain, 2011). Nesse contexto, o presente estudo avaliou uma chalcona glicosilada sintética, produzida a partir do 2-metóxi-4-propilfenol, com o objetivo de investigar seu potencial antitumoral.

A comparação dos perfis citotóxicos da chalcona glicosilada em células tumorais (T24 e HepG2) e não tumorais (MRC-5) possibilitou o cálculo do Índice de Seletividade (IS), parâmetro essencial para a avaliação do potencial terapêutico de agentes antineoplásicos. Valores elevados de IS são desejáveis, pois indicam maior seletividade pelas células tumorais, permitindo o uso de doses menores e reduzindo a ocorrência de efeitos adversos. Alguns autores afirmam que um IS maior que 2 é considerado adequadamente seletivo (Badisa *et al*, 2009). Esse valor indica citotoxicidade 2 vezes maior para células cancerosas do que células saudáveis. Os resultados deste trabalho indicam que a molécula avaliada apresenta bom índice de seletividade, sugerindo potencial terapêutico com menor toxicidade para células não mutadas. De forma semelhante, estudos anteriores demonstram que chalconas apresentam maior seletividade por células cancerosas em relação às células saudáveis (Adhikari, 2025).

A capacidade de formação de colônias representa um importante indicador da sobrevivência e do potencial proliferativo das células tumorais a longo prazo (Rafehi, 2011). Neste estudo, observou-se redução significativa da formação de colônias nas linhagens HepG2 e T24, com maior efeito na linhagem HepG2. Enquanto ambas as concentrações testadas foram eficazes nessa linhagem, na T24 os efeitos significativos ocorreram apenas na maior concentração, indicando maior sensibilidade das células hepáticas ao tratamento.

Resultados semelhantes foram observados nos ensaios de migração celular, nos quais a linhagem HepG2 apresentou redução significativa da migração em todas

as concentrações testadas, enquanto a T24 respondeu apenas à maior dose, sugerindo um efeito dependente da concentração. Esses achados corroboram estudos prévios, como o de Zhang (2008), que também relatou redução da migração celular induzida por chalconas.

As análises morfológicas demonstraram que o tratamento induziu alterações estruturais, como arredondamento e alongamento celular, além da formação de debris celulares, indicativos de morte celular (Khalil, 2022). Na linhagem HepG2, a maior concentração promoveu predominantemente morte celular, enquanto concentrações menores induziram alterações morfológicas mais evidentes. Já na linhagem T24, os efeitos foram menos expressivos, especialmente nas menores concentrações, reforçando a menor sensibilidade dessa linhagem ao composto.

A interferência no ciclo celular constitui um mecanismo relevante na atividade antitumoral (Zhong, 2025). Neste estudo, o composto promoveu alterações distintas entre as linhagens. Na T24, observou-se acúmulo de células em G0/G1 e redução em S, indicando diminuição da síntese de DNA. Na HepG2, concentrações mais baixas induziram parada em G0/G1, enquanto concentrações mais elevadas aumentaram a população em Sub-G1, sugerindo indução de morte celular (Michalkova et al., 2021). Esses resultados evidenciam que o composto interfere diretamente nos mecanismos regulatórios da proliferação celular.

Os ensaios de apoptose confirmaram a participação desse mecanismo na ação do composto, uma vez que, nas maiores concentrações, houve aumento expressivo de células em apoptose precoce em comparação ao grupo. Esses achados indicam que a indução da morte celular programada constitui uma das principais vias envolvidas na atividade antineoplásica da chalcona avaliada, como controle foi o caso de outro estudo, em células de câncer de bexiga (Hong, 2019).

As diferenças observadas entre as linhagens podem estar relacionadas aos seus perfis genéticos. A linhagem T24 apresenta mutação no gene *TP53* (Wang, 2016), resultando em maior desregulação da proliferação celular, enquanto a HepG2 possui o gene em sua forma selvagem, semelhante às células normais (Hidalgo, 2024). Considerando que a proteína p53 exerce papel central na regulação do ciclo celular e da apoptose (Levine, 1997), é possível que o composto atue, ao menos

parcialmente, por meio da ativação dessa via. Dessa forma, a maior sensibilidade da HepG2 pode estar associada à presença funcional da p53, favorecendo a redução da proliferação e a indução da morte celular. Em contrapartida, a resposta limitada da T24 sugere a atuação de mecanismos alternativos, especialmente em concentrações mais elevadas.

Além dos aspectos genéticos, o perfil metabolizador da linhagem HepG2 pode ter contribuído para sua maior sensibilidade ao tratamento. Por ser derivada de tecido hepático, essa linhagem apresenta maior capacidade metabólica (Qu et al., 2021), o que pode resultar na formação de metabólitos citotóxicos, potencialmente mais ativos que a molécula original. Essa hipótese é sustentada pelos resultados observados nos ensaios de sobrevivência clonogênica, migração, morfologia e ciclo celular.

De modo geral, os resultados demonstram que a chalcona glicosilada apresenta atividade antitumoral significativa, evidenciada por seus efeitos citotóxicos e pró-apoptóticos, redução da formação de colônias, inibição da migração celular, alterações morfológicas e interferência no ciclo celular. Esses achados indicam que a molécula possui potencial para futuras aplicações terapêuticas no tratamento do câncer de bexiga e do carcinoma hepatocelular.

Assim, os resultados desse trabalho contribuem para o aprofundamento do conhecimento sobre os mecanismos de ação das chalconas, possibilitando sua otimização estrutural e o desenvolvimento de novos fármacos mais eficazes e seguros.

6 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, é possível concluir que a chalcona glicosilada apresenta atividade antitumoral em linhagens celulares de câncer de bexiga e de fígado. O tratamento com essa molécula promoveu a redução da viabilidade celular e da formação de colônias, inibiu a migração celular e induziu alterações morfológicas em ambas as linhagens tumorais avaliadas. Esses achados evidenciam o potencial da chalcona glicosilada como uma alternativa terapêutica para o tratamento do câncer de bexiga e do hepatoma. No entanto, para a consolidação de sua aplicabilidade clínica, ainda são necessários estudos adicionais, incluindo investigações pré-clínicas e clínicas, visando à confirmação de sua eficácia e segurança.

7 REFERÊNCIAS:

ALOUINI, Souhail. Risk Factors Associated with Urothelial Bladder Cancer. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 21, n. 7, p. 954, 2024.

AMIN, Nisar; ANWAR, Javaria; SULAIMAN, Abdullahi; *et al.* Hepatocellular Carcinoma: A Comprehensive Review. **Diseases**, v. 13, n. 7, p. 207, 2025.

ANETOR, John I.; WANIBUCHI, Hideki; FUKUSHIMA, Shoji. Arsenic exposure and its health effects and risk of cancer in developing countries: micronutrients as host defence. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 8, n. 1, p. 13–23, 2007.

AFFORNALLI, Beatriz De Almeida; MACETTI, Nadinne Maria; MARQUES, Camila Moraes; *et al.* Correlação entre Trihalometanos e o Desenvolvimento do Câncer de Bexiga. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 67, n. 4, 2021.

BAILLY, Christian. Molecular and cellular basis of the anticancer activity of the prenylated flavonoid icaritin in hepatocellular carcinoma. **Chemico-Biological Interactions**, v. 325, p. 109124, 2020.

BADISA, Ramesh B.; DARLING-REED, Selina F.; JOSEPH, Patrick; *et al.* Selective cytotoxic activities of two novel synthetic drugs on human breast carcinoma MCF-7 cells. **Anticancer Research**, v. 29, n. 8, p. 2993–2996, 2009

BAKKAR, Ashraf. FGFR3 and TP53 mutations in urothelial cell carcinoma: two molecular pathways and diagnostic value. **BMC Proceedings**, v. 3, n. S3, p. O7, 2009.

BARIS, Dalsu; WADDELL, Richard; BEANE FREEMAN, Laura E.; *et al.* Elevated Bladder Cancer in Northern New England: The Role of Drinking Water and Arsenic. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 108, n. 9, 2016.

BELLMUNT, Joaquim; HUSSAIN, Maha; GSCHWEND, Jürgen E; *et al.* Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, v. 22, n. 4, p. 525–537, 2021.

BRAY, F.; LAVERSANNE, M.; SUNG, H. et al. *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, v.74, n.3, p.229-263, 2024. DOI: 10.3322/caac.21834.

BROWN, J. S. et al. Updating the Definition of Cancer. **Molecular Cancer Research**, v. 21, n. 11, p. 1142–1147, 1 nov. 2023.

CALZADA, João Vitor Dias; CARVALHO, Geórgia Ribeiro; MARTINS, Camila Cavalcante; *et al.* CÂNCER DE BEXIGA: UMA REVISÃO DE LITERATURA. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 10, n. 7, p. 3146–3152, 2024.

Cancer Topics. Disponível em: <<https://www.iarc.who.int/cancer-topics>>

CANTOR, Kenneth P.; LYNCH, Charks F.; HILDESHEIM, Mariana; *et al.* Drinking Water Source and Chlorination Byproducts I. Risk of Bladder Cancer: **Epidemiology**, v. 9, n. 1, p. 21–28, 1998.

CHUNARKAR-PATIL, Pritee; KALEEM, Mohammed; MISHRA, Richa; *et al.* Anticancer Drug Discovery Based on Natural Products: From Computational Approaches to Clinical Studies. **Biomedicines**, v. 12, n. 1, p. 201, 2024.

CUMBERBATCH, Marcus G.; ROTA, Matteo; CATTO, James W.F.; *et al.* The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. **European Urology**, v. 70, n. 3, p. 458–466, 2016.

DA SILVA, Matheus Bequimã; COSTA, Matheus Teixeira; PINTO, Sâmara Cristine Costa. DIARREIA VIRAL BOVINA (BVD): REVISÃO DE LITERATURA. **LUMEN ET VIRTUS**, v. 16, n. 50, p. 8675–8696, 2025.

DAS, Manik; MANNA, Kuntal. Chalcone Scaffold in Anticancer Armamentarium: A Molecular Insight. **Journal of Toxicology**, v. 2016, p. 1–14, 2016.

DEMAIN, Arnold L.; VAISHNAV, Preeti. Natural products for cancer chemotherapy. **Microbial Biotechnology**, v. 4, n. 6, p. 687–699, 2011.

DOWNES, Michelle R; VAN DER KWAST, Theodorus H; LOPEZ-BELTRAN, Antonio; *et al.* Grading of bladder cancer: updates, controversies and practical solutions. **Histopathology**, v. 88, n. 1, p. 86–107, 2026.

DYRSKJØT, Lars; HANSEL, Donna E.; EFSTATHIOU, Jason A.; *et al.* Bladder cancer. **Nature reviews. Disease primers**, v. 9, n. 1, p. 58, 2023.

Estatísticas de câncer. Disponível em: <[Estimativa — Instituto Nacional de Câncer - INCA](#)>

FARAZI, Paraskevi A.; DEPINHO, Ronald A. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. **Nature Reviews Cancer**, v. 6, n. 9, p. 674–687, 2006.

FRENETTE, Catherine T.; ISAACSON, Ari J.; BARGELLINI, Irene; *et al.* A Practical Guideline for Hepatocellular Carcinoma Screening in Patients at Risk. **Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes**, v. 3, n. 3, p. 302–310, 2019.

GEBEL, T. W. Unanswered questions in arsenic toxicology. **Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology: Official Organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer**, v. 20, n. 4, p. 299–309, 2001.

GENG, Nan; JIN, Yuanyuan; LI, Yurong; *et al.* AKR1B10 Inhibitor Epalrestat Facilitates Sorafenib-Induced Apoptosis and Autophagy Via Targeting the mTOR Pathway in Hepatocellular Carcinoma. **International Journal of Medical Sciences**, v. 17, n. 9, p. 1246–1256, 2020.

Globocan. Disponível em: <https://www-dep.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=0_1>

HIDALGO, Florencia; FERRETTI, Anabela C.; ETICHETTI, Carla Borini; *et al.* Alpha lipoic acid diminishes migration and invasion in hepatocellular carcinoma cells through an AMPK-p53 axis. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 21275, 2024.

HONG, Su; CHA, Hee-Jae; HWANG-BO, Hyun; *et al.* Anti-Proliferative and Pro-Apoptotic Effects of Licochalcone A through ROS-Mediated Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Human Bladder Cancer Cells. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 15, p. 3820, 2019.

HUMPHREY, Peter A.; MOCH, Holger; CUBILLA, Antonio L.; *et al.* The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. **European Urology**, v. 70, n. 1, p. 106–119, 2016.

JIANG, Chuan-Hao; SUN, Tao-Li; XIANG, Da-Xiong; *et al.* Anticancer Activity and Mechanism of Xanthohumol: A Prenylated Flavonoid From Hops (*Humulus lupulus* L.). **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 530, 2018.

K, Poland; P, Davies. Advancements in Oncological Research and Therapy: A Comprehensive Review. **Journal of Oncology Research and Therapy**, 2024.

KUETE, Victor; FOKOU, Fabrice W.; KARAOSMANOĞLU, Oğuzhan; *et al.* Cytotoxicity of the methanol extracts of *Elephantopus mollis*, *Kalanchoe crenata* and 4 other Cameroonian medicinal plants towards human carcinoma cells. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 17, n. 1, p. 280, 2017.

KNOWLES, Margaret A.; HURST, Carolyn D. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. **Nature Reviews Cancer**, v. 15, n. 1, p. 25–41, 2015.

LESLIE, Stephen W.; SOON-SUTTON, Taylor L.; AEDDULA, Narothama R. Bladder Cancer. *In*: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

LEVINE, Arnold J. p53, the Cellular Gatekeeper for Growth and Division. **Cell**, v. 88, n. 3, p. 323–331, 1997.

LIN, Shibo; HOFFMANN, Katrin; SCHEMMER, Peter. Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review. **Liver Cancer**, v. 1, n. 3–4, p. 144–158, 2012.

LIU, Caiyan; YANG, Shenshen; WANG, Kailong; *et al.* Alkaloids from Traditional Chinese Medicine against hepatocellular carcinoma. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 120, p. 109543, 2019.

LLOVET, Josep M.; RICCI, Sergio; MAZZAFERRO, Vincenzo; *et al.* Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 4, p. 378–390, 2008.

MICHALKOVA, Radka; MIROSSAY, Ladislav; GAZDOVA, Maria; *et al.* Molecular Mechanisms of Antiproliferative Effects of Natural Chalcones. **Cancers**, v. 13, n. 11, p. 2730, 2021.

MINERVA; BHAT, Amrita; VERMA, Sonali; *et al.* Cisplatin-based combination therapy for cancer. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 19, n. 3, p. 530–536, 2023.

NAULT, Jean Charles; MALLET, Maxime; PILATI, Camilla; *et al.* High frequency of telomerase reverse-transcriptase promoter somatic mutations in hepatocellular carcinoma and preneoplastic lesions. **Nature Communications**, v. 4, n. 1, p. 2218, 2013

NOWAKOWSKA, Zdzisława. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, n. 2, p. 125–137, 2007.

PAEZ ESPINOSA, Enma V.; MURAD, John P.; KHASAWNEH, Fadi T. Aspirin: pharmacology and clinical applications. **Thrombosis**, v. 2012, p. 173124, 2012.

PANG, Yongsheng; ERESEN, Aydin; ZHANG, Zigeng; *et al.* Adverse events of sorafenib in hepatocellular carcinoma treatment. **American Journal of Cancer Research**, v. 12, n. 6, p. 2770–2782, 2022.

PARHAM, Shokoh; KHARAZI, Anousheh Zargar; BAKHSHESHI-RAD, Hamid Reza; *et al.* Antioxidant, Antimicrobial and Antiviral Properties of Herbal Materials. **Antioxidants (Basel, Switzerland)**, v. 9, n. 12, p. 1309, 2020.

PARRA, Natalia Salinas; ROSS, Heather M.; KHAN, Adnan; *et al.* Advancements in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. **International Journal of Translational Medicine**, v. 3, n. 1, p. 51–65, 2023.

QU, Wei; CRIZER, David M.; DEVITO, Michael J.; *et al.* Exploration of xenobiotic metabolism within cell lines used for Tox21 chemical screening. **Toxicology in Vitro**, v. 73, p. 105109, 2021.

RAFEHI, Haloom; ORLOWSKI, Christian; GEORGIADIS, George T.; *et al.* Clonogenic Assay: Adherent Cells. **Journal of Visualized Experiments**, n. 49, p. 2573, 2011.

RAJENDRAN, Gayathri; BHANU, Deepu; ARUCHAMY, Baladhandapani; *et al.* Chalcone: A Promising Bioactive Scaffold in Medicinal Chemistry. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 10, p. 1250, 2022.

ROBERTS, Lewis R.; SIRLIN, Claude B.; ZAIEM, Feras; *et al.* Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. **Hepatology**, v. 67, n. 1, p. 401–421, 2018.

RYDER, S D. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. **Gut**, v. 52, n. suppl 3, p. iii1–iii8, 2003.

SAHIN, Irem Durmaz; CHRISTODOULOU, Michael S.; GUZELCAN, Ece Akhan; *et al.* A small library of chalcones induce liver cancer cell death through Akt phosphorylation inhibition. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 11814, 2020.

SCHULZE, Kornelius; ZUCMAN-ROSSI, Jessica. Translating the molecular diversity of hepatocellular carcinoma into clinical practice. **Molecular & Cellular Oncology**, v. 3, n. 4, p. e1057316, 2016.

SHI, Zhen-duo; HAO, Lin; HAN, Xiao-xiao; *et al.* Targeting HNRNPU to overcome cisplatin resistance in bladder cancer. **Molecular Cancer**, v. 21, n. 1, p. 37, 2022.

SILVA, Isabela Altivo; COSAC, Livia Maria Della Porta. Relação entre as hepatites B e C e o hepatocarcinoma. **Brazilian Journal of Development**, v. 11, n. 7, p. e81118, 2025.

SMITH, A. H.; GOYCOLEA, M.; HAQUE, R.; *et al.* Marked Increase in Bladder and Lung Cancer Mortality in a Region of Northern Chile Due to Arsenic in Drinking Water. **American Journal of Epidemiology**, v. 147, n. 7, p. 660–669, 1998.

SOUSSI, Thierry; WIMAN, Klas G. Shaping Genetic Alterations in Human Cancer: The p53 Mutation Paradigm. **Cancer Cell**, v. 12, n. 4, p. 303–312, 2007.

TAMPAKI, Maria; PAPATHEODORIDIS, George V.; CHOLONGITAS, Evangelos. Management of Hepatocellular Carcinoma in Decompensated Cirrhotic Patients: A Comprehensive Overview. **Cancers**, v. 15, n. 4, p. 1310, 2023.

TRAN, Linda; XIAO, Jin-Fen; AGARWAL, Neeraj; *et al.* Advances in bladder cancer biology and therapy. **Nature reviews. Cancer**, v. 21, n. 2, p. 104–121, 2021.

VIEGAS JR, Cláudio; BOLZANI, Vanderlan Da Silva; BARREIRO, Eliezer J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 326–337, 2006.

VILLANUEVA, Augusto. Hepatocellular Carcinoma. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 15, p. 1450–1462, 2019.

WANG, Chenghe; GE, Qiangqiang; ZHANG, Qingsong; *et al.* Targeted p53 activation by saRNA suppresses human bladder cancer cells growth and metastasis. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 35, n. 1, p. 53, 2016.

WANG, Shuncong; LIU, Yewei; FENG, Yuanbo; *et al.* A Review on Curability of Cancers: More Efforts for Novel Therapeutic Options Are Needed. **Cancers**, v. 11, n. 11, p. 1782, 2019.

WEISMAN, Richard J.; HEINRICH, Austin; LETKIEWICZ, Frank; *et al.* Estimating National Exposures and Potential Bladder Cancer Cases Associated with Chlorination DBPs in U.S. Drinking Water. **Environmental Health Perspectives**, v. 130, n. 8, p. 087002, 2022.

XU, Yadong; LUO, Cheng; WANG, Jieqiong; *et al.* Application of nanotechnology in the diagnosis and treatment of bladder cancer. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 19, p. 393, 2021.

XU, Yi; TONG, Yanyue; LEI, Zhangming; *et al.* Abietic acid induces ferroptosis via the activation of the HO-1 pathway in bladder cancer cells. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 158, p. 114154, 2023.

ZHANG, LiRui; CHEN, Wei; LI, Xu. A novel anticancer effect of butein: Inhibition of invasion through the ERK1/2 and NF- κ B signaling pathways in bladder cancer cells. **FEBS Letters**, v. 582, n. 13, p. 1821–1828, 2008.

ZHANG, Lulu; YANG, Chunmei; HUANG, Yanran; *et al.* Cardamonin inhibits the growth of human osteosarcoma cells through activating P38 and JNK signaling pathway. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 134, p. 111155, 2021.

ZHONG, Jie; LIU, Jue; TANG, Xing; *et al.* Cell cycle proteins: Linking the cell cycle to tumors. **Oncology Research**, v. 33, n. 6, p. 1335–1346, 2025.

ZUO, Wei; WANG, Zhen-Zhong; XUE, Jun. Artesunate Induces Apoptosis of Bladder Cancer Cells by miR-16 Regulation of COX-2 Expression. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 8, p. 14298–14312, 2014.

8 ANEXOS

Artigo completo disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17568919.2025.2589717>



Future Medicinal Chemistry



ISSN: 1756-8919 (Print) 1756-8927 (Online) Journal homepage: www.tandfonline.com/journals/ifmc20

Development of new glycosyl-chalcones targeting cancer cells through recognition of cellular carbohydrate receptors

Izadora Amaral Nakao, Aline Mol Hermenegildo, Luana Beatriz Araújo Vaz, Adriana Cotta Cardoso Reis, Gabrielly Guimarães Coutinho, Gustavo Silva Galdino Campbell, Tamires Cunha Almeida, Tatiane Roquete Amparo, Kamila de Fatima Anunciação, Glenda Nicioli da Silva, Saulo Fehelberg Pinto Braga, Geraldo Célio Brandão & Thiago Belarmino de Souza

To cite this article: Izadora Amaral Nakao, Aline Mol Hermenegildo, Luana Beatriz Araújo Vaz, Adriana Cotta Cardoso Reis, Gabrielly Guimarães Coutinho, Gustavo Silva Galdino Campbell, Tamires Cunha Almeida, Tatiane Roquete Amparo, Kamila de Fatima Anunciação, Glenda Nicioli da Silva, Saulo Fehelberg Pinto Braga, Geraldo Célio Brandão & Thiago Belarmino de Souza (18 Nov 2025): Development of new glycosyl-chalcones targeting cancer cells through recognition of cellular carbohydrate receptors, *Future Medicinal Chemistry*, DOI: [10.1080/17568919.2025.2589717](https://doi.org/10.1080/17568919.2025.2589717)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/17568919.2025.2589717>