

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 12/02/2028.

MATHEUS RIBAS DE ALMEIDA

**CARACTERIZAÇÃO FITOQUÍMICA E EFEITOS
BIOLÓGICOS DE EXTRATOS DE *SYZYGIUM CUMINI*
SOBRE LINHAGENS DE CARCINOMA HEPATOCELULAR
(HEPG2 E HUH7.5)**

MATHEUS RIBAS DE ALMEIDA

**Botucatu-SP
2025**



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Botucatu



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“Julio de Mesquita Filho”
INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

CARACTERIZAÇÃO FITOQUÍMICA E EFEITOS BIOLÓGICOS
DE EXTRATOS DE *SYZYGIUM CUMINI* SOBRE LINHAGENS DE
CARCINOMA HEPATOCELULAR (HEPG2 E HUH7.5)

MATHEUS RIBAS DE ALMEIDA

FÁBIO RODRIGUES FERREIRA SEIVA

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências,
Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título
de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Biologia
Geral e Aplicada, Área de concentração Biomoléculas:
Estrutura e Função.

**BOTUCATU – SP
2025**

Programa de Pós-graduação em Biologia Geral e Aplicada
Instituto de Biociências de Botucatu/ UNESP
Rua Professor Doutor Antonio Celso Wagner Zanin, 250 - CEP 18618-689 - Botucatu - SP - Brasil
Tel (14) 3880-0780 posgraduacao@ibb.unesp.br

R482c Ribas de Almeida, Matheus

Caracterização fitoquímica e efeitos biológicos de extratos de syzygium cumini sobre linhagens de carcinoma hepatocelular (HepG2 e Huh7.5) / Matheus Ribas de Almeida. -- Botucatu, 2026

69 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu

Orientador: Fábio Rodrigues Ferreira Seiva

1. Syzygium cumini. 2. Carcinoma hepatocelular. 3. Estresse oxidativo. 4. Antioxidantes. I. Título.

Impacto potencial desta pesquisa

Título da dissertação: Status oxidativo e capacidade citotóxica de duas linhagens de carcinoma hepatocelular tratadas com extratos de *Syzygium cumini*.

Impacto científico, social e econômico: O carcinoma hepatocelular, um subtipo de câncer de fígado, é uma doença com altas taxas de incidência e mortalidade, sendo necessária a busca por estratégias terapêuticas. Este trabalho contribuiu na caracterização fitoquímica e capacidade antioxidante dos extratos de semente e folha de *Syzygium cumini* (Jambolão), uma planta tropical pouco explorada do ponto de vista farmacológico. Os resultados obtidos podem auxiliar no uso de compostos naturais como potenciais adjuvantes no tratamento do câncer de fígado, contribuindo para o desenvolvimento de terapias mais acessíveis para a população e com menos efeitos adversos. Além disso, a identificação de compostos bioativos representa uma alternativa de baixo custo, com potencial de reduzir gastos associados ao desenvolvimento de novos fármacos para outras doenças, estimulando estudos com fitoterápicos e valorização da biodiversidade.

Potential Impact of This Research

Dissertation title: Oxidative status and cytotoxic capacity of two hepatocellular carcinoma cell lines treated with *Syzygium cumini* extracts.

Scientific, social, and economic impact: Hepatocellular carcinoma, a subtype of liver cancer, is a disease with high incidence and mortality rates, requiring new therapeutic strategies. This study contributed to the phytochemical characterization and antioxidant capacity of seed and leaf extracts of *Syzygium cumini* (Jambolão), a tropical plant that has been little explored from a pharmacological point of view. The results obtained may assist in the use of natural compounds as potential adjuvants in the treatment of liver cancer, contributing to the development of therapies that are more accessible to the population and have fewer adverse effects. In addition, the identification of bioactive compounds represents a low-cost alternative with the potential to reduce expenses associated with the development of new drugs for other diseases, stimulating studies with herbal medicines and the appreciation of biodiversity.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: **Caracterização fitoquímica e efeitos biológicos de extratos de *Syzygium cumini* sobre linhagens de carcinoma hepatocelular (HepG2 e HuH7.5)**

AUTOR: MATHEUS RIBAS DE ALMEIDA

ORIENTADOR: FÁBIO RODRIGUES FERREIRA SEIVA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em Biologia Geral e Aplicada, área: Biomoléculas: Estrutura e Função pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. FÁBIO RODRIGUES FERREIRA SEIVA (Participação Presencial)
Departamento de Química e Bioquímica / UNESP / Câmpus de Botucatu - IBB

Professora Adjunta B CHRISTIANE LUCIANA DA COSTA (Participação Virtual)
Centro de Ciências Biológicas (CCB) / Universidade Estadual do Norte do Paraná (UENP)

Prof. Dr. WILLIAN FERNANDO ZAMBUZZI (Participação Presencial)
Departamento de Química e Bioquímica / UNESP / Câmpus de Botucatu - IBB

Botucatu, 12 de fevereiro de 2026.



Documentado assinado
digitalmente
Certificado ICPEdu

Dados:
2026.02.19
15:08:09 -03'00'

Renan Codeco da Silva
Assistente Técnico Administrativo I da Seção Técnica de Pós-Graduação
Instituto de Biotecnologia de Botucatu

Instituto de Biotecnologia - Câmpus de Botucatu
Rua Doutor Antonio Celso Wagner Zanin, s/nº, 18618689
<https://www.ibb.unesp.br/#/ensino/pos-graduacao/programas-stricto-sensu/pg-biologia-geral-e-aplicada/> - CNPJ: 48031918002259.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, por todo o amor, apoio e incentivo em minha formação. Por acreditarem em mim e por serem a base que tornou possível cada conquista ao longo dessa trajetória.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) e ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, à coordenação, ao corpo docente e aos funcionários, pela oportunidade de cursar o programa de pós-graduação e pelo suporte oferecido ao longo dessa trajetória.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), pelo financiamento deste trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fábio Rodrigues Ferreira Seiva, a quem tenho como inspiração profissional, por ter me aceitado em seu laboratório ainda na Universidade Estadual do Norte do Paraná e, posteriormente, na Universidade Estadual Paulista durante a pós-graduação. Agradeço pelos ensinamentos, pela confiança, conselhos, amizade ao longo dessa caminhada, mas principalmente pelo incentivo aos estudos e pelas cobranças.

Aos professores Dr. Luiz Gustavo de Almeida Chuffa, Prof. Dr. Vitor Augusto dos Santos Garcia e Dr. Renato Ferretti, membros da banca de qualificação, pelas valiosas críticas e contribuições que enriqueceram este trabalho.

À Prof.^a Dr.^a Christiane Luciana da Costa, por ter aceitado integrar a banca examinadora da defesa como membro titular. Agradeço também pelos ensinamentos transmitidos desde a graduação e, posteriormente, na pós-graduação, por meio de suas contribuições ao presente trabalho.

Ao Prof. Dr. Willian Fernando Zambuzzi, pelas contribuições como membro titular da banca, bem como pela disponibilização de seu laboratório e dos recursos necessários para a realização deste trabalho. Estendo meus agradecimentos aos seus alunos, Dr^a Georgia da Silva Feltran, Matheus Luquirini Penteado dos Santos, Amanda Fantini de Camargo Andrade e Suelen Aparecida Teixeira, por me receber em seu laboratório e pelos ensinamentos durante o desenvolvimento da pesquisa.

À Maria Luisa Gonçalves Agneis, pela amizade construída durante a graduação e que se perpetuou na pós-graduação. Agradeço pelos momentos desafiadores no início de nossa estadia na nova universidade e cidade, assim como pela troca de conhecimentos durante a realização deste trabalho, os quais foram enriquecedores para formação.

À Milena Cremer de Souza, a quem faltam palavras para expressar a gratidão pelas contribuições e pela amizade construída. Deixo um agradecimento mais que especial por ser uma verdadeira “irmã mais velha”, ensinando diariamente que a vida não é um “morango” e que é preciso ter coragem para enfrentar nossos medos e desafios.

Aos meus pais, Andréia Ribas de Almeida e Antônio Fabro de Almeida, por todo o amor, cuidado e dedicação ao longo da minha vida. Agradeço sempre por prezarem pela minha educação, pelos valores que me transmitiram e pelo apoio em todas as etapas de minha trajetória. O incentivo, a compreensão nos momentos difíceis e o suporte oferecido durante esse caminho. Deixo aqui minha eterna gratidão.

À Fernanda Pedrini Rodrigues das Neves, que caiu de paraquedas, mas como uma luva durante esse trajeto. Agradeço por ter te conhecido, por ser essa pessoa incrível e por transmitir conforto, mesmo em tão pouco tempo. Obrigado por ser meu refúgio nos momentos difíceis e pela reciprocidade que compartilhamos.

A todos os amigos que não foram mencionados nominalmente, bem como àqueles que, de maneira direta ou indireta, contribuíram para a realização deste trabalho e para minha formação profissional, deixo minha sincera gratidão.

“Nenhum indivíduo se forma sozinho. Tudo o que somos resulta de processos longos, nos quais muitos contribuíram antes de nós”.

(Norbert Elias)

RESUMO

Introdução: O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma das neoplasias mais incidentes e letais em todo o mundo, associado a inflamação crônica e desequilíbrio redox. Considerando o crescente interesse por compostos naturais com potencial terapêutico, este estudo avaliou os efeitos biológicos dos extratos hidroalcoólicos de semente e folha de *Syzygium cumini* sobre linhagens celulares de CHC (HepG2 e Huh7.5).

Metodologia: Foram realizadas análises fitoquímicas, ensaios antioxidantes (DPPH, FRAP e ABTS), citotóxicos (MTT), antimigratórios (wound-healing), clonogênicos e expressão gênica por qPCR.

Resultados e Discussão: Os resultados revelaram que o extrato da semente apresentou maior concentração de compostos fenólicos, enquanto o extrato foliar evidenciou maior diversidade fitoquímica. Ambos exibiram elevada capacidade antioxidante e efeito citotóxico dependente da dose, com modulação da via Nrf2/Keap1 e aumento da expressão das enzimas CAT, GSH-Px e GST, acompanhada pela redução de SOD. Além disso, observou-se diminuição significativa da migração e proliferação celular após os tratamentos.

Conclusão: Os extratos de *S. cumini* exercem ação dual, antioxidante e pró-oxidante, modulando o sistema redox e promovendo efeitos antitumorais, configurando-se como potenciais adjuvantes no tratamento do carcinoma hepatocelular.

Palavras-chave: *Syzygium cumini*; Carcinoma hepatocelular; Estresse oxidativo; Antioxidantes.

ABSTRACT

Introduction: Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most prevalent and lethal neoplasms worldwide and is closely associated with chronic inflammation and redox imbalance. Considering the growing interest in natural compounds with therapeutic potential, this study evaluated the biological effects of hydroalcoholic extracts from the seed and leaf of *Syzygium cumini* on HCC cell lines (HepG2 and Huh7.5).

Methodology: Phytochemical analyses were performed, along with antioxidant assays (DPPH, FRAP, and ABTS), cytotoxicity assays (MTT), antimigratory assays (wound-healing), clonogenic assays, and gene expression analysis by qPCR.

Results and Discussion: The results showed that the seed extract exhibited a higher concentration of phenolic compounds, whereas the leaf extract demonstrated greater phytochemical diversity. Both extracts displayed high antioxidant capacity and dose-dependent cytotoxic effects, with modulation of the Nrf2/Keap1 pathway and increased expression of the enzymes CAT, GSH-Px, and GST, accompanied by a reduction in SOD expression. In addition, a significant decrease in cell migration and proliferation was observed following treatment.

Conclusion: These findings indicate that *S. cumini* extracts exert a dual action, both antioxidant and pro-oxidant, by modulating the redox system and promoting antitumor effects, highlighting their potential as adjuvants in the treatment of hepatocellular carcinoma.

Keywords: *Syzygium cumini*; Hepatocellular carcinoma; Oxidative stress; Antioxidants.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição do número de óbitos e respectivo percentual pelos principais tipos de câncer (2022).....	19
Figura 2 – Distribuição global da incidência de câncer de fígado e ductos biliares intra-hepáticos em 2022.	20
Figura 3 - Distribuição etária e por sexo dos casos de câncer de fígado no Brasil no ano de 2024.....	21
Figura 4 - Representação esquemática da via de sinalização Nrf2/Keap1.....	26
Figura 5 - Representação esquemática do sistema enzimático de defesa antioxidante celular..	27

LISTA DE ABREVIATURAS

ABTS	2,2'-Azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico)
ATP	Adenosina trifosfato
CAT	Catalase
cDNA	DNA complementar
CHC	Carcinoma hepatocelular
CO ₂	Dióxido de carbono
CuZnSOD	Superóxido dismutase dependente de cobre e zinco
DAD	Detector de arranjo de diodos
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPPH	2,2-Difenil-1-picril-hidrazil
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
EO	Estresse oxidativo
ERO(s)	Espécies reativas de oxigênio
ERN(s)	Espécies reativas de nitrogênio
Fe ²⁺	Íon ferroso (ferro bivalente)
FRAP	Ferric Reducing Antioxidant Power (capacidade redutora de ferro)
GAPDH	Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase
GLUT	Transportadores glicoses
GSH	Glutathiona reduzida
GSH/GSSG	Razão entre glutathiona reduzida e oxidada
GSH-Px	Glutathiona peroxidase
GSK3β	Glicogênio sintase quinase-3 beta
GST	Glutathiona S-transferase
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
Huh7.5	Linhagem celular humana de carcinoma hepatocelular Huh7.5
IC ₅₀	Concentração inibitória média (50%)
Keap1	Kelch-like ECH-associated protein 1

LDH	Lactato desidrogenase
M	Molar (mol/L)
MnSOD	Superóxido dismutase de manganês
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio
NaCl	Cloreto de sódio
NaOH	Hidróxido de sódio
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (forma reduzida)
NF-κB	Fator nuclear kappa B
Nrf2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
O ₂ • ⁻	Ânion superóxido
OH•	Radical hidroxila
PI3K	Fosfatidilinositol-3-quinase
RNA	Ácido ribonucleico
RL	Radicais livres
ROS	Reactive Oxygen Species (espécies reativas de oxigênio)
RPMI	Meio de cultura Roswell Park Memorial Institute
RT	Reverse transcription (transcrição reversa)
<i>S. cumini</i>	<i>Syzygium cumini</i>
SGLT1	Transportador de glicose dependente de sódio 1
SOD	Superóxido dismutase
TAIO	Transportadores de ânions orgânicos
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TPAO	Transportadores de polipeptídeos ânions orgânicos
TS	Transportadores de solutos
UHPLC	Cromatografia líquida de ultra-alta eficiência
USA	Estados Unidos da América
UV-Vis	Ultravioleta-visível

SUMÁRIO

1 Introdução	16
2 Justificativa	17
3 Objetivos	18
3.1 Objetivo Geral	18
3.2 Objetivos Específicos	18
4 Fundamentação teórica	19
4.1 Câncer de Fígado: epidemiologia e suas características	19
4.2 Fatores de risco	22
4.3 Terapias	22
5 Estresse oxidativo e espécies reativas de oxigênio (ERO) e nitrogênio (ERN)	24
5.1 <i>Estresse Oxidativo</i>	24
5.2 EROs e ERNs na progressão tumoral	25
5.3 Via Keap1/Nrf2	25
5.4. Resposta antioxidante no câncer	26
5.4.1 Enzimas antioxidantes	26
5.4.2 Enzimas antioxidantes no câncer	28
5.5 <i>Syzygium cumini</i>	29
5.5.1 Caracterização	29
5.5.2 Fitoquímicos	30
5.5.3 Perfil Fitoquímico de <i>S. cumini</i>	32
6 Antioxidantes no tratamento do câncer	34
7 Materiais e Métodos	36
8 Resultados e Discussão	43
9 Conclusão	59
10 Constatações	60
11 REFERÊNCIAS	60

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um dos principais problemas de saúde pública no mundo. Segundo dados do Cancer Observatory, aproximadamente 20 milhões de novos casos foram diagnosticados no ano de 2022, com taxa de mortalidade de 51%. Entre os cânceres mais letais, o carcinoma hepatocelular (CHC) se destaca, ocupando a terceira posição (GLOBOCAN, 2022). O CHC é o câncer primário de fígado mais frequente, correspondendo a 90% das neoplasias hepáticas. A detecção precoce permanece um desafio, devido a maioria dos casos serem diagnosticados em estágios avançados, tendo como sinais clínicos, perda de peso, dor abdominal, icterícia e ascite (Grandhi *et al.*, 2016; Ji *et al.*, 2023).

A carcinogênese hepática é um processo multifatorial, de causas genéticas e/ou epigenéticas. O CHC tem como principais fatores de risco a inflamação crônica associada à infecção pelos vírus da hepatite B (HBV) e C (HCV), consumo excessivo de álcool, exposição à aflatoxina, sobrepeso e obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e tabagismo, resultando no aumento do estresse oxidativo (EO) (Arfin *et al.*, 2021; Sohn *et al.*, 2020). Esses fatores aumentam a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e nitrogênio (ERN), amplamente classificados como radicais livres (RL), que promovem danos oxidativos ao DNA, proteínas e lipídios de membrana (Li *et al.*, 2021; Sohn *et al.*, 2020). O desequilíbrio entre a produção dessas espécies e a capacidade antioxidante celular, desencadeia mutações, instabilidade genômica e ativação de vias de sobrevivência tumoral, favorecendo a progressão e a resistência a fármacos (Liu *et al.*, 2023; Murata *et al.*, 2012).

Embora diferentes abordagens terapêuticas estejam disponíveis, como ressecção cirúrgica, transplante hepático e quimioterapia sistêmica, o tratamento do CHC permanece desafiador. Agentes quimioterápicos como sorafenibe, lenvatinibe e regorafenibe demonstram eficácia limitada e estão frequentemente associados a resistência tumoral e efeitos adversos significativos (Grandhi *et al.*, 2016; Wang e Deng, 2023). Nesse cenário, cresce o interesse por terapias adjuvantes ou alternativas baseadas em compostos bioativos naturais, capazes de modular mecanismos celulares associados à progressão tumoral e potencializar a eficácia terapêutica (Khatoon *et al.*, 2022; Paskeh *et al.*, 2023).

Os extratos vegetais destacam-se como fontes promissoras de moléculas com propriedades antioxidantes e citotóxicas. Diferentemente do enfoque preventivo, esses compostos são explorados como estratégias terapêuticas complementares em células

tumorais já estabelecidas, atuando na indução de apoptose, inibição da proliferação e modulação de vias redox e inflamatórias. A regulação de vias como Nrf2/Keap1 e PI3K, que desempenham papel na resposta antioxidante e sobrevivência celular, é um ponto que merece investigação, pois sua modulação por fitoquímicos está associada à sensibilização tumoral e à reversão parcial da resistência quimioterápica (Hahn, Oliveira e Bock, 2017; Khatoon *et al.*, 2022)

Nesse contexto, a espécie *Syzygium cumini* (*S. cumini*), conhecida como, jambum, jambolam ou jambolão (no Brasil), foi investigada pelo seu potencial farmacológico. Extratos obtidos de diferentes órgãos da planta, semente e folha, apresentam ampla diversidade fitoquímica, incluindo flavonoides, taninos, antocianinas e ácidos fenólicos, compostos capazes de modular o equilíbrio redox e induzir morte celular programada em diferentes linhagens tumorais (Chua *et al.*, 2019; Syama *et al.*, 2017). Evidências anteriores indicaram efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos desses extratos em modelos de câncer cervical, colorretal, oral e pulmonar (Aqil *et al.*, 2012; Barh, 2008; Ezhilarasan, Apoorva e Ashok Vardhan, 2019a; Khodavirdipour *et al.*, 2023), sugerindo mecanismo de ação associado à indução seletiva de estresse oxidativo e à regulação de enzimas antioxidantes, como SOD, CAT e GSH-Px (Seiva *et al.*, 2024; Syama *et al.*, 2017).

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos biológicos de extratos de diferentes órgãos de *Syzygium cumini* (semente e folha) em linhagens celulares de CHC (HepG2 e Huh7.5), com ênfase na modulação oxidante/antioxidante e na expressão de enzimas envolvidas nas vias redox, a fim de elucidar mecanismos associados ao seu potencial antitumoral e à sua aplicação como terapia adjuvante no tratamento do CHC.

11 REFERÊNCIAS

ABDEL-BADEEA, W. I. E. *et al.* Syzygium cumini Fruit Extract and Quercetin Ameliorate Cadmium-Induced Ovarian Apoptosis in Rats Via miRNA- 204 - 5p-Mediated Bcl- 2 Upregulation and Bax/Caspase 9/Caspase 3 Downregulation. **Biological Trace Element Research**, n. 0123456789, 2025.

ABDULRAHMAN, M. D.; HAMA, H. A. Anticancer of genus Syzygium: a systematic review. **Exploration of Targeted Anti-tumor Therapy**, v. 4, n. 2, p. 273–293, 2023.

AEBI, H. [13] Catalase in Vitro. **Methods in Enzymology**, v. 105, n. C, p. 121–126, 1984.

A.L.A. FERREIRA, L. S. M. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **IEEE International Symposium on Polymeric Electronics Packaging, PEP**, p. 95–100, 1997.

ALISIK, M.; NESELIOGLU, S.; EREL, O. A colorimetric method to measure oxidized, reduced and total glutathione levels in erythrocytes. v. 43, n. 5, p. 269–277, 2019.

AQIL, F. *et al.* Antioxidant and antiproliferative activities of anthocyanin/ellagitannin-enriched extracts from *Syzygium cumini* L. (Jamun, the Indian Blackberry). **Nutrition and Cancer**, v. 64, n. 3, p. 428–438, 2012.

ARFIN, S. *et al.* Oxidative stress in cancer cell metabolism. **Antioxidants**, v. 10, n. 5, p. 1–28, 2021.

ARZUMANIAN, V. A.; KISELEVA, O. I.; POVERENNAYA, E. V. The Curious Case of the HepG2 Cell Line: 40 Years of Expertise. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 23, p. 13135, 2021a.

_____. Vachliotis, I. D. & Polyzos, S. A. (2023) The Role of Tumor Necrosis Factor-Alpha in the Pathogenesis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Current obesity reports*. [Online] 12 (3), 191–206. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 23, p. 13135, 2021b.

BAIRD, L.; DINKOVA-KOSTOVA, A. T. The cytoprotective role of the Keap1-Nrf2 pathway. **Archives of Toxicology**, v. 85, n. 4, p. 241–272, 2011.

BARH, D. *Syzygium Cumini* Inhibits Growth and Induces Apoptosis in Cervical Cancer Cell Lines: A Primary Study. **Ecancermedicalscience**, p. 1–9, 2008.

BAUMAN, B. M. *et al.* Dr. Jekyll and Mr. Hyde: Oxidizable phenol-generated reactive oxygen species enhance sulforaphane's antioxidant response element activation, even as they suppress Nrf2 protein accumulation. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 124, p. 532–540, 2018.

BAYATI, M.; POOJARY, M. M. Polyphenol autooxidation and prooxidative activity induce protein oxidation and protein-polyphenol adduct formation in model systems. **Food Chemistry**, v. 466, n. November 2024, p. 142208, 2025.

BENZIE, I. F. F.; STRAIN, J. J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: The FRAP assay. **Analytical Biochemistry**, v. 239, n. 1, p. 70–76, 1996.

BIOSCI, J. Uptake of phenolic compounds from plant foods in human intestinal Caco-2 cells. 2017.

BRAHMA, M. K. *et al.* Oxidative stress in obesity-associated hepatocellular carcinoma: sources, signaling and therapeutic challenges. **Oncogene**, v. 40, n. 33, p. 5155–5167, 2021.

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M. E.; BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **LWT - Food Science and Technology**, v. 28, n. 1, p. 25–30, 1995.

BUSTOS, P. S. *et al.* Flavonoids as protective agents against oxidative stress induced by gentamicin in systemic circulation. Potent protective activity and microbial synergism of luteolin. **Food and Chemical Toxicology**, v. 118, n. January, p. 294–302, 2018.

CARMEN VILLEGAS-AGUILAR, M. DEL *et al.* Pleiotropic biological effects of dietary phenolic compounds and their metabolites on energy metabolism, inflammation and aging. **Molecules**, v. 25, n. 3, 2020.

CHAGAS, V. T. *et al.* Protective effects of a polyphenol-rich extract from *Syzygium cumini* (L.) Skeels leaf on oxidative stress-induced diabetic rats. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, 2018.

CHATTERJEE, S. K.; SAHA, S.; MUNOZ, M. N. M. Reactive oxygen species in cancer progression and its role in therapeutics. **Exploration of Immunology**, v. 1, n. 5, p. 374–397, 2021.

CHUA, L. K. *et al.* Anticancer Potential of *Syzygium* Species: a Review. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 74, n. 1, p. 18–27, 2019.

CUTRIM, C. S.; CORTEZ, M. A. S. A review on polyphenols: Classification, beneficial effects and their application in dairy products. **International Journal of Dairy Technology**, v. 71, n. 3, p. 564–578, 2018.

DADÁKOVÁ, E.; KŘÍŽEK, M.; PELIKÁNOVÁ, T. Determination of biogenic amines in foods using ultra-performance liquid chromatography (UPLC). **Food Chemistry**, v. 116, n. 1, p. 365–370, 2009.

D'ARCHIVIO, M. *et al.* Polyphenols, dietary sources and bioavailability. **Annali dell'Istituto Superiore di Sanita**, v. 43, n. 4, p. 348–361, 2007.

DIAZ, P. *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected medicinal plants and fungi containing phenolic and flavonoid compounds. **Chinese Medicine (United Kingdom)**, v. 7, p. 12361–12367, 2012.

EZHILARASAN, D.; APOORVA, V. S.; ASHOK VARDHAN, N. *Syzygium cumini* extract induced reactive oxygen species-mediated apoptosis in human oral squamous carcinoma cells. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 48, n. 2, p. 115–121, 2019a.

____. *Syzygium cumini* extract induced reactive oxygen species-mediated apoptosis in human oral squamous carcinoma cells. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 48, n. 2, p. 115–121, 2019b.

FAKHRI, K. U. *et al.* The Dual Role of Dietary Phytochemicals in Oxidative Stress: Implications for Oncogenesis, Cancer Chemoprevention, and ncRNA Regulation. **Antioxidants**, v. 14, n. 6, p. 1–45, 2025.

FERLAY, J.; REBECCA, M. E.; MPH, L. S. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. n. February, p. 1–35, 2024.

FIQRI, H. *et al.* Evaluation of Total Phenolic, Total Flavonoid, and in Vitro Cytotoxic Activity of *Syzygium cumini* Extract in Cervical Cancer Cell. **Journal of Physics: Conference Series**, v. 1665, n. 1, 2020.

FLOEGEL, A. *et al.* Comparison of ABTS/DPPH assays to measure antioxidant capacity in popular antioxidant-rich US foods. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 24, n. 7, p. 1043–1048, 2011.

FRANKEN, N. A. P. *et al.* Clonogenic assay of cells in vitro. **Nature Protocols**, v. 1, n. 5, p. 2315–2319, 2006.

GALATI, G.; O'BRIEN, P. J. Potential toxicity of flavonoids and other dietary phenolics: Significance for their chemopreventive and anticancer properties. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 37, n. 3, p. 287–303, 2004.

GALBRAITH, G. M. P.; BUSE, M. G. The Inhibition of Islet Superoxide Dismutase by Diabetogenic Drugs. v. 30, n. August 1980, p. 235–241, 1981.

GEE, J. M. *et al.* Intestinal transport of quercetin glycosides in rats involves both deglycosylation and interaction with the hexose transport pathway. **Journal of Nutrition**, v. 130, n. 11, p. 2765–2771, 2000.

GOMES, M. A. *et al.* Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, biology, diagnosis, and therapies. **Revista da Associacao Medica Brasileira**, v. 59, n. 5, p. 514–524, 2013.

GORRINI, C.; HARRIS, I. S.; MAK, T. W. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. **Nature Publishing Group**, v. 12, n. 12, p. 931–947, 2013.

GRANDHI, M. S. *et al.* Hepatocellular carcinoma: From diagnosis to treatment. **Surgical Oncology**, v. 25, n. 2, p. 74–85, 2016.

GUO, D. *et al.* The Involvement of Ascorbic Acid in Cancer Treatment. **Molecules**, v. 29, n. 10, 2024.

HAHN, G. F.; OLIVEIRA, J. R. DE; BOCK, P. M. O papel do fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) no diabetes mellitus. **Clinical & Biomedical Research**, v. 37, n. 3, p. 203–213, 2017.

HAZAFI, A. *et al.* The Role of Polyphenol (Flavonoids) Compounds in the Treatment of Cancer Cells. **Nutrition and Cancer**, v. 72, n. 3, p. 386–397, 2020.

HUANG, ZHONG *et al.* Implications of GCLC in prognosis and immunity of lung adenocarcinoma and multi-omics regulation mechanisms. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 24, n. 1, p. 1–15, 2024.

IGHODARO, O. M.; AKINLOYE, O. A. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental

role in the entire antioxidant defence grid. **Alexandria Journal of Medicine**, v. 54, n. 4, p. 287–293, 2018.

JI, S. *et al.* Pharmaco-proteogenomic characterization of liver cancer organoids for precision oncology. **Science Translational Medicine**, v. 15, n. 706, p. 1–15, 2023.

JOMOVA, K. *et al.* Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. [s.l.] **Springer Berlin Heidelberg**, 2024. v. 98

JUSZCZAK, K. *et al.* Hexokinase 2 Inhibition and Biological Effects of BNBZ and Its Derivatives: The Influence of the Number and Arrangement of Hydroxyl Groups. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 5, p. 1–24, 2022.

KAWAMOTO, M. *et al.* Identification of Characteristic Genomic Markers in Human Hepatoma HuH-7 and Huh7.5.1-8 Cell Lines. **Frontiers in Genetics**, v. 11, n. October, p. 1–10, 2020.

KEEN, H.; JAKOBY, B. Mechanism for the Several Activities of the Glutathione. **Journal of Biological Chemistry**, v. 251, n. 20, p. 6183–6188, 1976.

KHATOON, E. *et al.* **Phytochemicals in cancer cell chemosensitization: Current knowledge and future perspectives** *Seminars in Cancer Biology* Elsevier Ltd, , 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.06.014>>

KHODAVIRDIPOUR, A. *et al.* In vitro evaluation of pro-apoptotic and anti-metastatic activity of *Oliveria decumbens* vent. extract, an endemic Persian medicinal plant, on HT-29 colorectal cancer cell line. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 54, n. May, p. 102939, 2023.

KOJIRO, M. *et al.* Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: A report of the International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. **Hepatology**, v. 49, n. 2, p. 658–664, 2009.

KUMAR, A. *et al.* Major Phytochemicals: Recent Advances in Health Benefits and Extraction Method. **Molecules**, v. 28, n. 2, p. 1–41, 2023.

LEE, H. J. *et al.* Physicochemical properties and bioavailability of naturally formulated fat-soluble vitamins extracted from agricultural products for complementary use for natural vitamin supplements. **Food Science and Nutrition**, v. 8, n. 10, p. 5660–5672, 2020.

LI, S. *et al.* Sodium-dependent glucose transporter 1 and glucose transporter 2 mediate intestinal transport of quercetin in Caco-2 cells. **Food and Nutrition Research**, v. 64, p. 1–9, 2020.

LI, X. *et al.* The immunological and metabolic landscape in primary and metastatic liver cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 21, n. 9, p. 541–557, 2021.

LI, Y. *et al.* Insights into the Role of Oxidative Stress in Hepatocellular Carcinoma Development. **Frontiers in Bioscience - Landmark**, v. 28, n. 11, 2023.

LIAUDANSKAS, M.; ŽVIKAS, V.; PETRIKAITĖ, V. The potential of dietary antioxidants from a series of plant extracts as anticancer agents against melanoma, glioblastoma, and breast cancer. **Antioxidants**, v. 10, n. 7, 2021.

LIU, Y. *et al.* The Role of Oxidative Stress in the Development and Therapeutic Intervention of Hepatocellular Carcinoma. **Current Cancer Drug Targets**, v. 23, n. 10, p. 792–804, 2023.

LÓPEZ-TERRADA, D. *et al.* Hep G2 is a hepatoblastoma-derived cell line. **Human Pathology**, v. 40, n. 10, p. 1512–1515, 2009.

LOUISA, M. *et al.* Differential expression of several drug transporter genes in HepG2 and Huh-7 cell lines. **Advanced Biomedical Research**, v. 5, n. 1, p. 1–6, 2016.

LUSHCHAK, V. I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. **Chemico-Biological Interactions**, v. 224, p. 164–175, 2014.

M, P.; S, P.; M, Y. Phytochemical Profiling, Antioxidant and Anticancer Activity of Nerium odorum Plant Extracts. **International Journal of Zoological Investigations**, v. 7, n. 2, p. 961–973, 2021.

MANACH, C. *et al.* Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. **The American journal of clinical nutrition**, v. 81, n. 1 Suppl, p. 230–242, 2005.

MARIA ROSECLER MIRANDA ROSSETTO, F. V. S. A. DA R. G. P. P. L. Antioxidant substances and pesticide in parts of beet organic and conventional manure. **African Journal of Plant Science**, v. 3, n. 11, p. 245–253, 2009.

MARTINS, R. C. *et al.* Profile of Bioactive Compounds in Orange Juice Related to the Combination of Different Scion/Rootstocks, Packaging and Storage. **Horticulturae**, v. 9, n. 3, 2023.

MENSOR, L. L. *et al.* Screening of Brazilian Plant Extracts for Antioxidant Activity by the Use of DPPH Free Radical Method. **Phytotherapy Research**, v. 15, n. August, p. 127–130, 2001.

MERECZ-SADOWSKA, A. *et al.* Antioxidant properties of plant-derived phenolic compounds and their effect on skin fibroblast cells. **Antioxidants**, v. 10, n. 5, p. 1–24, 2021.

MOHAMMED, H. A.; KHAN, R. A. Anthocyanins: Traditional Uses, Structural and Functional Variations, Approaches to Increase Yields and Products' Quality, Hepatoprotection, Liver Longevity, and Commercial Products. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 4, 2022.

MOLINA-SÁNCHEZ, P.; LUJAMBIO, A. Experimental Models for Preclinical Research in Hepatocellular Carcinoma. p. 333–358, 2019.

MOOLI, R. G. R.; MUKHI, D.; RAMAKRISHNAN, S. K. Oxidative Stress and Redox Signaling in the Pathophysiology of Liver Diseases. **Comprehensive Physiology**, v. 12, n. 2, p. 3167–3192, 2022.

MOON, D. O. Curcumin in Cancer and Inflammation: An In-Depth Exploration of Molecular Interactions, Therapeutic Potentials, and the Role in Disease Management. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 5, 2024.

MORAIS, J. M. B. *et al.* Unraveling the impact of melatonin treatment: Oxidative stress, metabolic responses, and morphological changes in HuH7.5 hepatocellular carcinoma cells. **Pathology, research and practice**, v. 253, p. 155056, jan. 2024.

MURATA, M. *et al.* Role of nitrative and oxidative DNA damage in inflammation-related carcinogenesis. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, v. 2012, n. Figure 1, 2012.

MUSCOLO, A. *et al.* Oxidative Stress: The Role of Antioxidant Phytochemicals in the Prevention and Treatment of Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 6, 2024.

NOURAZARIAN, A. R.; KANGARI, P.; SALMANINEJAD, A. Roles of oxidative stress in the development and progression of breast cancer. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 15, n. 12, p. 4745–4751, 2014.

ORTEGA, A. L.; MENA, S.; ESTRELA, J. M. Glutathione in cancer cell death. **Cancers**, v. 3, n. 1, p. 1285–1310, 2011.

PAGE, A. J. *et al.* Hepatocellular carcinoma. Diagnosis, management, and prognosis. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 23, n. 2, p. 289–311, 2014.

PALARETI, G. *et al.* Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 38, n. 1, p. 42–49, 2016.

PASKEH, M. D. A. *et al.* Biological impact and therapeutic perspective of targeting PI3K/Akt signaling in hepatocellular carcinoma: Promises and Challenges. **Pharmacological Research**, v. 187, n. October 2022, p. 106553, 2023.

QAMAR, M. *et al.* Phytochemical Profile, Biological Properties, and Food Applications of the Medicinal Plant *Syzygium cumini*. **Foods**, v. 11, n. 3, p. 1–21, 2022a.

RAGHUNATH, A. *et al.* Dysregulation of Nrf2 in hepatocellular carcinoma: Role in cancer progression and chemoresistance. **Cancers**, v. 10, n. 12, p. 1–29, 2018.

ROBERTA RE, NICOLETTA PELLEGRINI, ANNA PROTEGGENTE, ANANTH PANNALA, MIN YANG, AND C. R.-E. ANTIOXIDANT ACTIVITY APPLYING AN IMPROVED ABTS RADICAL CATION DECOLORIZATION ASSAY ROBERTA. **EMPA Activities**, v. 26, n. 2007, p. 51, 1999.

ROBERTS, M. S. *et al.* Quantitative structure permeability relationships for phenolic compounds applied to human epidermal membranes in various solvents. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 204, n. June 2024, 2025.

ROMUALDO, G. R. *et al.* Beneficial effects of anthocyanin-rich peels of Myrtaceae fruits on chemically-induced liver fibrosis and carcinogenesis in mice. **Food Research International**, v. 139, p. 109964, 2021.

RONALD L. PRIOR, X. W. E K. S. Standardized Methods for the Determination of Antioxidant Capacity and Phenolics in Foods and Dietary Supplements. **Revue de Pneumologie Clinique**, v. 65, n. 6, p. 333–340, 2009.

RUDRAPAL, M. *et al.* Dietary Polyphenols: Review on Chemistry/Sources, Bioavailability/Metabolism, Antioxidant Effects, and Their Role in Disease Management. **Antioxidants**, v. 13, n. 4, 2024.

SAEED, A.; KAUSER, S.; IQBAL, M. Nutrient, mineral, antioxidant, and anthocyanin profiles of different cultivars of syzygium cumini (Jamun) at different stages of fruit maturation. **Pakistan Journal of Botany**, v. 50, n. 5, p. 1791–1804, 2018.

SEIVA, F. R. F. *et al.* In Silico Analysis of Non-Conventional Oxidative Stress-Related Enzymes and Their Potential Relationship with Carcinogenesis. **Antioxidants**, v. 13, n. 11, p. 1–19, 2024.

SHARMA, B. *et al.* Effects of flavonoid-rich extract from seeds of *Eugenia jambolana* (L.) on carbohydrate and lipid metabolism in diabetic mice. **Food Chemistry**, v. 110, n. 3, p. 697–705, 2008.

SIQUEIRA, E. DA S. *et al.* Trans-chalcone induces death by autophagy mediated by p53 up-regulation and β -catenin down-regulation on human hepatocellular carcinoma HuH7.5 cell line. **Phytomedicine**, v. 80, n. June 2020, 2021.

SOHN, W. *et al.* Obesity and the risk of primary liver cancer: A system-atic review and meta-analysis. **Clinical and Molecular Hepatology**, v. 27, n. 1, p. 157–174, 2020.

SONG, L. L. *et al.* Targeting catalase but not peroxiredoxins enhances arsenic trioxide-induced apoptosis in K562 cells. **PLoS ONE**, v. 9, n. 8, 2014.

SQUIRE, L. R. The antioxidant and pro-oxidant activities of green tea polyphenols: a role in cancer prevention. **Neuron**, v. 61, n. 1, p. 1–7, 2009.

SRIVASTAVA, S.; CHANDRA, D. Pharmacological potentials of *Syzygium cumini*: A review. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 93, n. 9, p. 2084–2093, 2013.

SYAMA, H. P. *et al.* Quantification of phenolics in *Syzygium cumini* seed and their modulatory role on tertiary butyl-hydrogen peroxide-induced oxidative stress in H9c2 cell lines and key enzymes in cardioprotection. **Journal of Food Science and Technology**, v. 54, n. 7, p. 2115–2125, 2017.

TANG, Y. *et al.* Metabolic Adaptation-Mediated Cancer Survival and Progression in Oxidative Stress. **Antioxidants**, v. 11, n. 7, p. 1–26, 2022.

TIMBOLA, A. K. *et al.* A new flavonol from leaves of *Eugenia jambolana*. **Fitoterapia**, v. 73, n. 2, p. 174–176, 2002.

TOH, M. R. *et al.* Global Epidemiology and Genetics of Hepatocellular Carcinoma. **Gastroenterology**, v. 164, n. 5, p. 766–782, 2023.

TRACHOOTHAM, D.; ALEXANDRE, J.; HUANG, P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms : a radical therapeutic approach ? **Nature Publishing Group**, v. 8, n. 7, p. 579–591, 2009.

TUDHOPE, G. R. Glutathione Peroxidase in Human Red. 1973.

UCHIDA, D. *et al.* Oxidative stress management in chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. **Nutrients**, v. 12, n. 6, 2020.

VAISHNAV, K.; GEORGE, L.-B.; HIGHLAND, H. N. Induction of cell death through alteration of antioxidant activity in HeLa cervical cancer cells by Xanthium strumarium L. extract. **IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences Ver. II**, v. 10, n. 3, p. 2319–7676, 2015.

VOGEL, A. *et al.* Hepatocellular carcinoma. **The Lancet**, v. 400, n. 10360, p. 1345–1362, 2022.

WANG, D. *et al.* Recent advances in natural polysaccharides against hepatocellular carcinoma: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 253, n. P3, p. 126766, 2023.

WANG, Y.; DENG, B. Hepatocellular carcinoma: molecular mechanism, targeted therapy, and biomarkers. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 42, n. 3, p. 629–652, 2023.

WANG, Z. *et al.* Oxidative stress and liver cancer: Etiology and therapeutic targets. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, 2016.

WARIS, G.; AHSAN, H. Reactive oxygen species: Role in the development of cancer and various chronic conditions. **Journal of Carcinogenesis**, v. 5, p. 1–8, 2006.

WEBER, F.; PASSON, M. **Characterization and Quantification of Polyphenols in Fruits**. 2. ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2019.

XIE, D. *et al.* Effects of Flavonoid Supplementation on Nanomaterial-Induced Toxicity: A Meta-Analysis of Preclinical Animal Studies. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, n. June, 2022.

XU, X. *et al.* Melatonin suppresses TLR9-triggered proinflammatory cytokine production in macrophages by inhibiting ERK1/2 and AKT activation. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–10, 2018.

XUAN, M. *et al.* Polyamines: their significance for maintaining health and contributing to diseases. **Cell Communication and Signaling**, v. 21, n. 1, p. 1–24, 2023.

YADAV, S. S. *et al.* Antibacterial and Anticancer Activity of Bioactive Fraction of Syzygium cumini L. Seeds. **HAYATI Journal of Biosciences**, v. 18, n. 3, p. 118–122, 2011.

ZHENG, K. *et al.* Measurement of the total protein in serum by biuret method with uncertainty evaluation. **Measurement**, v. 112, n. 15, p. 16–21, 2017.