

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 01/12/2027.



**Investigação do potencial antiproliferativo dos ácidos graxos
10-HDA e 10-HDAA em modelo *in vitro* de câncer de cólon:
efeitos biológicos mediados pelo *priming* com baixas doses**

MAI ONO

**BOTUCATU - SP
Novembro 2025**

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“Júlio de Mesquita Filho”
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

**Investigação do potencial antiproliferativo dos ácidos graxos
10-HDA e 10-HDAA em modelo *in vitro* de câncer de cólon:
efeitos biológicos mediados pelo *priming* com baixas doses**

Mestranda: Mai Ono

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Cláudia Aparecida Rainho

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências de Botucatu, Campus de Botucatu, UNESP, como parte dos pré-requisitos necessários para obtenção do título de Mestre junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Genética).

**BOTUCATU - SP
Novembro 2025**

O58i	Ono, Mai Investigação do potencial antiproliferativo dos ácidos graxos 10-HDA e 10-HDAA em modelo in vitro de câncer de cólon : efeitos biológicos mediados pelo priming com baixas doses / Mai Ono. -- Botucatu, 2025 97 p. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu Orientadora: Cláudia Aparecida Rainho 1. Inibidores de desacetilase de histonas. 2. Ácidos graxos de cadeia média. 3. Reprogramação epigenética. 4. Terapia epigenética. 5. Sensibilização a quimioterápicos. I. Título.
------	--

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE MAI ONO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS (GENÉTICA), DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 01 de dezembro de 2025, às 8h30min, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de MAI ONO, intitulada **Investigação do potencial antiproliferativo dos ácidos graxos 10-HDA e 10-HDAA em modelo in vitro de câncer de cólon: efeitos biológicos mediados pelo priming com baixas doses**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. CLAUDIA APARECIDA RAINHO (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Departamento de Genética Microbiologia e Imunologia / Instituto de Biociências de Botucatu UNESP, Profa. Dra. ESTELA DE OLIVEIRA LIMA (Participação Virtual) do(a) Departamento de Clínica Médica / Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp, Profª Drª HEBRÉIA OLIVEIRA ALMEIDA SOUZA (Participação Virtual) do(a) Biotecnologia / Universidade Federal de Uberlândia, Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.



Documento assinado digitalmente

CLAUDIA APARECIDA RAINHO
Data: 01/12/2025 12:39:18-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. CLAUDIA APARECIDA RAINHO

Dedicatória

Dedico esse trabalho aos meus pais, Akemi e Jaime.

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, por todo amor, apoio e esforço. Obrigada por me incentivarem ao longo da minha jornada acadêmica.

Aos meus familiares, tias, tios, primas, primos e amigas por, mesmo de longe, torcerem pelo meu sucesso. Ao meu avô, Wataru Ogawa, por me incentivar a buscar meus sonhos e a ser forte nos momentos difíceis.

À minha orientadora, Profa. Dra. Cláudia Aparecida Rainho pela parceria e todos os ensinamentos teóricos e práticos.

Às minhas colegas de laboratório: Barbara, Kailany, Laís Gabrielly, Laís Helena, Naiade, Stephany; também meus colegas de pós-graduação. Em especial à Fernanda e Debora, sou grata pela amizade, companhia diária e parceria.

Aos professores e colaboradores que contribuíram para a realização do presente trabalho: Profa. Dra. Hebréia Oliveira Almeida Souza, Dra. Luciana Machado Bastos e Dr. Mario Machado Martins da Universidade Federal de Uberlândia (Uberlândia - MG); Dr. Tiago Góss dos Santos do A. C. Camargo Cancer Center (São Paulo – SP) e Prof. Dr. Ivan de Godoy Maia, Dra. Larissa Ragozo Cardoso de Oliveira, Dra. Magda Massae Hata Viveiros, Profa. Dra. Maria Isabel Nogueira Cano e Profa. Dra. Mariana Romão Veiga do Instituto de Biociências de Botucatu (Botucatu – SP).

Aos membros da banca de exame geral de qualificação: Profa. Dra. Estela de Oliveira Lima (Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp), Profa. Dra. Juliana Machado-Rugolo (Hospital das Clínicas de Botucatu e Universidade de Sorocaba-Uniso, Sorocaba-SP) e Profa. Dra. Sarah Santiloni Cury (Instituto de Biociências de Botucatu - Unesp).

Aos servidores técnico-administrativos, em especial à Seção Técnica de Pós-Graduação.

Às instituições que permitem a realização do meu mestrado: Instituto de Biociências de Botucatu-Unesp e à CAPES pela bolsa concedida (número do processo 88887.903470/2023-00).

Epígrafe

*“Our greatest glory consists not in never falling
but in rising every time we fall.”*

(Oliver Goldsmith)

“The sun will always be there, waiting after the rain”

(Stray Kids)

RESUMO

O câncer colorretal (CRC) é um dos tipos de câncer mais incidentes na população mundial e brasileira, com elevadas taxas de mortalidade. A doença é multifatorial e se desenvolve em múltiplas etapas, decorrentes do acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas que conduzem o processo de carcinogênese e a aquisição das capacidades funcionais pelas células tumorais (“*hallmarks of cancer*”), incluindo a reprogramação epigenética e a desregulação metabólica. Entre os mecanismos epigenéticos alterados estão a acetilação e a desacetilação de histonas, processos dependentes de acetil-CoA, metabólito resultante da beta oxidação de ácidos graxos e da glicólise. Dessa forma, o acetil-CoA é um importante metabólito que integra o metabolismo energético e a regulação epigenética. Dados prévios do nosso grupo indicam que os ácidos graxos (AG) de cadeia média, 10-HDA (ácido 10-hidroxi-2-decenóico) e o 10-HDAA (ácido 10-hidroxidecanóico) atuam como inibidores de desacetilases de histonas (HDACi) de classe I. Este estudo investigou a hipótese de que, como HDACi, 10-HDA e 10-HDAA poderiam ser empregados em estratégias de *priming* epigenético, caracterizada pelo pré-tratamento com *epidrugs* para sensibilizar células cancerosas e aumentar a resposta ao tratamento com quimioterápicos, como o irinotecano. Nesse sentido, o objetivo geral do presente estudo foi analisar os efeitos desses ácidos graxos nas células HCT116 em processos celulares (viabilidade, proliferação e migração celular); identificar as alterações metabólicas por meio de metabolômica global utilizando espectrometria de massas e avaliar o impacto do *priming* por meio do tratamento contínuo (durante 7, 14 e 21 dias) e em baixas doses (50 μ M), na resposta ao quimioterápico SN-38 (metabólito ativo do irinotecano, um inibidor de topoisomerase). O ácido suberoilânilida hidroxâmico ou SAHA, um HDACi conhecido, foi utilizado como controle. O tratamento com dose única revelou que o 10-HDA exibiu efeitos tempo- e dose-dependentes sobre a viabilidade celular, promovendo aumento significativo em concentrações intermediárias (100–150 μ M) em 24 horas e redução consistente da viabilidade em doses maiores que 50 μ M após 48 horas de exposição. O 10-HDAA reduziu a viabilidade celular de maneira mais pronunciada e sustentada que o 10-HDA, com efeito citotóxico significativo já nas primeiras 24 horas na dose de 150 μ M e acentuado declínio adicional após 48 e 72 horas, especialmente nas doses superiores. No entanto, a exposição única nas concentrações de 100, 200 e 400 μ M não resultou em diferenças significativas na proliferação e migração celular para ambos os AG. A análise dos metabólitos diferencialmente expressos não revelou vias específicas afetadas, exceto no tratamento com 10-HDAA (50 μ M), que apresentou aumento na expressão do metabólito *10Z,13Z-nonadecadienoic acid*. Após 7 dias de *priming* com 10-HDA foi observado um potencial de sensibilização das células ao SN-38. Esse efeito foi semelhante ao do inibidor de HDAC SAHA. Ao contrário do 10-HDA e do SAHA, o *priming* com 10-HDAA não apresentou efeitos de sensibilização. Com 28 dias de *priming*, foi identificado efeito antiproliferativo do pré-tratamento utilizando 10-HDA em relação ao *mock* (células sem pré-tratamento). Esses achados sustentam o 10-HDA como candidato promissor para estratégias de *priming* epigenético e como possível adjuvante terapêutico no câncer colorretal.

Palavras-chave: inibidores de desacetilase de histonas, ácidos graxos de cadeia média, reprogramação epigenética, terapia epigenética, sensibilização a quimioterápicos.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is one of the most incident types of cancer in both global and Brazilian populations, with high mortality rates. This disease is multifactorial and progresses through multiple stages due to the accumulation of genetic and epigenetic alterations. The molecular hallmarks of cancer are a set of functional capabilities acquired by cancer cells, including epigenetic reprogramming and metabolic dysregulation. Among the altered epigenetic mechanisms are histone acetylation and deacetylation, characterized by the addition or removal of an acetyl group provided by acetyl-CoA, a metabolite derived from the β -oxidation of fatty acids and glycolysis. Thus, acetyl-CoA serves as a crucial metabolite linking epigenetic regulation and cellular metabolism. Data from our research group indicates that the medium-chain fatty acids 10-HDA (10-hydroxy-2-decenoic acid) and 10-HDAA (10-hydroxydecanoic acid) are class I histone deacetylase inhibitors (HDACi) and may directly influence gene expression regulation. The present study investigated the hypothesis that, as HDACi, 10-HDA and 10-HDAA could be used in strategies of epigenetic priming, characterized by pretreatment with epidrugs to sensitize cancer cells and increase the response to treatment with chemotherapeutic agents, such as irinotecan. In this sense, the overall objective of this study was to analyze the effects of these fatty acids on HCT116 cells in cellular processes (viability, proliferation, and cell migration); identify metabolic changes through global metabolomics using mass spectrometry; and evaluate the impact of priming through continuous treatment (for 7, 14, and 21 days) and at low doses (50 μ M) on the response to the chemotherapeutic agent SN-38 (an active metabolite of irinotecan, a topoisomerase inhibitor). Hydroxamic suberoilamide acid, or SAHA, a known HDACi, was used as a control. Single-dose treatment revealed that 10-HDA exhibited time- and dose-dependent effects on cell viability, promoting a significant increase at intermediate concentrations (100–150 μ M) within 24 hours and a consistent reduction in viability at doses greater than 50 μ M after 48 hours of exposure. 10-HDAA reduced cell viability more pronouncedly and sustainably than 10-HDA, with a significant cytotoxic effect already in the first 24 hours at a dose of 150 μ M and a marked additional decline after 48 and 72 hours, especially at higher doses. However, single exposure at concentrations of 100, 200, and 400 μ M did not result in significant differences in cell proliferation and migration for both AGs. Analysis of differentially expressed metabolites did not reveal specific affected pathways, except in the treatment with 10-HDAA (50 μ M), which showed increased expression of the metabolite 10Z,13Z-nonadecadienoic acid. After 7 days of priming with 10-HDA, a potential sensitization of cells to SN-38 was observed. This effect was similar to the HDAC inhibitor SAHA. Unlike 10-HDA and SAHA, priming with 10-HDAA did not show any sensitization effects. After 28 days of priming, an antiproliferative effect of pretreatment with 10-HDA was identified in relation to the mock (cells without pretreatment). These findings support 10-HDA as a promising candidate for epigenetic priming strategies and as a potential therapeutic adjuvant in colorectal cancer.

Keywords: histone deacetylase inhibitors (HDACi), medium-chain fatty acids (MCAF), epigenetic reprogramming, epigenetic therapy, chemotherapy sensitization.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** A) Os tipos de câncer mais incidentes mundialmente. Os dez tipos de câncer mais incidentes mundialmente em mulheres (B) e em homens (C) no ano de 2022. Fonte: GLOBOCAN 2024; acesso: novembro 2025.....16
- Figura 2.** Tipos de cânceres mais incidentes no Brasil de acordo com a população feminina e masculina. Fonte: INCA 2022; acesso: novembro 2025.....17
- Figura 3.** O acetil-CoA interliga o metabolismo de ácidos graxos com a regulação epigenética. O ácido graxo, ao entrar na célula por meio da proteína CD36, é ativado em acil-CoA e transportado para a mitocôndria. A beta-oxidação gera acetil-CoA, que pode entrar no ciclo do ácido tricarboxílico (TCA), formando citrato, que no citoplasma, por meio da enzima ACLY, pode ser convertido novamente em acetil-CoA. No citoplasma, o acetil-CoA, pode ser convertido em ácido graxo, pela síntese *de novo*; ou pode atuar na acetilação das proteínas histonas no núcleo e regular a expressão gênica. Fonte: elaborada pela autora. Criado com BioRender.com.....29
- Figura 4.** Drogas aprovados pelo FDA dos Estados Unidos. A -D) Inibidores classificados como ácido hidroxâmico, em vermelho o grupo hidroxâmico. E) O peptídeo cíclico, romidepsina. F) O ácido graxo de cadeia curta, ácido valproico, aprovado pelo FDA para epilepsia e convulsões. Fonte: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, acesso: setembro de 2025.32
- Figura 5.** Esquema representativo da estratégia de *priming* epigenético. No câncer, as alterações epigenéticas como a metilação do DNA em regiões promotoras e modificações pós-traducionais das proteínas histonas favorece a aquisição de resistência à quimioterápicos. O uso de *epidrugs*, principalmente os com mecanismo de ação de DNMTi e HDACi, tornam a cromatina mais acessível para uso de quimioterápicos, como o irinotecano. Fonte: elaborada pela autora. Criado com BioRender.com.....34
- Figura 6.** Fórmula estrutural do (A) ácido 10-hidroxi-2-decenoico (10-HDA) com a insaturação *trans* no carbono 2 (em vermelho) e (B) ácido 10-hidroxidecanóico (10-HDAA). Fonte: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> acesso: agosto 2025.....36
- Figura 7.** A) Os ácidos graxos 10-HDA (ácido 10-hidroxi-2-decenóico) e 10-HDAA (ácido 10-hidroxidecanóico), derivados da geleia real, apresentam efeito inibitório sobre as enzimas desacetilases de histonas (HDACi), promovendo alterações epigenéticas que interferem na regulação da expressão gênica (Spannhoff et al., 2011; France et al., 2024). B) Células derivadas de câncer colorretal humano (linhagem HCT116) foram utilizadas como modelo para investigar os efeitos desses ácidos graxos, em dose única e após *priming*, sobre processos celulares alterados no câncer e suas possíveis interações com o metabolismo.....40
- Figura 8.** O diagrama indica o cronograma das leituras realizadas a partir da exposição única aos ácidos graxos (10-HDA e 10-HDAA) e os ensaios *in vitro* subsequentes. Após 24, 48, 72 e 96 horas do início do tratamento foram capturadas as imagens do ensaio de migração celular. Os ensaios de viabilidade celular e proliferação foram lidos com 24, 48 e 72 horas após a exposição aos ácidos graxos, ao inibidor de HDAC (controle positivo) ou ao diluente (controle negativo). O ensaio de metabolômica exploratória avaliou os metabólitos diferenciais após 24 horas de tratamento aos ácidos graxos.41
- Figura 9.** Cronograma do tratamento *in vitro*. O diagrama esquemático resume o regime de tratamento de longo período (*priming*) com doses baixas e não citotóxicas dos ácidos graxos (10-HDA e 10-HDAA) e do HDACi conhecido (SAHA). Após 7, 14 e 21 dias de tratamento,

foram realizados ensaios de viabilidade celular para avaliar possíveis alterações na sensibilidade das células ao SN-38 (setas em amarelo). Após 28 dias, o efeito do *priming* sobre a proliferação celular foi avaliado por citometria de fluxo (seta vermelha).46

Figura 10. Viabilidade celular após tratamento em dose única de 10-HDA (A) e 10-HDAA (B) em diferentes concentrações (μM). O teste estatístico *two-way* ANOVA ($p < 0,05$) seguido de teste de Dunnett (* $p < 0,05$; ** $p \leq 0,005$; *** $p < 0,001$) para comparar os tratamentos com o controle não tratado.51

Figura 11. Viabilidade das células HCT116 após tratamento em única dose com o inibidor de HDAC, SAHA (A) e o metabólito ativo do quimioterápico irinotecano, SN-38 (B) por 24, 48 e 72 horas. A comparação entre os tratamentos em relação ao controle não exposto foi realizada com *two-way* ANOVA ($p < 0,05$) seguido de teste de Dunnett (** $p \leq 0,006$; *** $p < 0,001$). A curva dose-resposta do SAHA (C) e do SN-38 (D).52

Figura 12. Histogramas que indicam a intensidade da fluorescência do fluorocromo CFSE (eixo X) em relação a quantidade de células detectadas com determinada intensidade (eixo Y) utilizado para a estimativa do tempo de dobramento. Em cinza, o pico à esquerda, representa as células sem marcação com CFSE (branco). Partindo do tempo 0, o primeiro pico (mais à direita em azul escuro) representa as células que não dividiram (células da geração parental). A intensidade da fluorescência decaiu conforme o tempo (24, 48, 72 e 96 horas).53

Figura 13. Histogramas que indicam a intensidade da fluorescência do fluorocromo CFSE (eixo X) em relação a quantidade de células detectadas com determinada intensidade (eixo Y). Em cinza, o pico à esquerda, representa as células sem marcação com CFSE (branco). Partindo do tempo 0, o primeiro pico (mais à direita em azul escuro) representa as células que não dividiram (células da geração parental). A intensidade da fluorescência decaiu conforme o tempo (24, 48 e 72 horas) de exposição ao 10-HDA. (A) Controle utilizando o diluente DMSO. (B-D) Tratamento com 100 μM , 200 μM , 400 μM de 10-HDA, respectivamente.54

Figura 14. Histogramas que indicam a intensidade da fluorescência do corante CFSE (eixo X) em relação a quantidade de células detectadas com determinada intensidade (eixo Y). Em cinza, o pico à esquerda, representa as células sem marcação com CFSE (branco). Partindo do tempo 0, o primeiro pico (mais à direita em azul escuro) representa as células que não dividiram (células da geração parental). A intensidade da fluorescência decai conforme o tempo (24, 48 e 72 horas) de exposição ao 10-HDAA. (A) Controle utilizando o diluente DMSO. (B-D) Tratamento com 100 μM , 200 μM , 400 μM de 10-HDAA, respectivamente.55

Figura 15. Taxa de migração das células HCT116 expostas *in vitro* ao 10-HDA e 10-HDAA isolados ou combinados. (A) Imagens representativas de cada tratamento no tempo 0h, 12h, 24h, 48h e 72h, processadas durante a análise no *software* ImageJ. O preenchimento da ranhura pode ser observado em função do tempo. (B) Gráfico da porcentagem de fechamento ao longo das 72h para cada tratamento. Não há diferenças entre os grupos (teste ANOVA, com significância de $p < 0,05$).56

Figura 16. Estrutura química dos metabólitos intracelulares diferencialmente expressos. (A) O esteroide *5beta-androstane-3alpha,17beta-diol* que apresentou uma menor quantidade (*down regulated*) nos tratamentos com 10-HDA (50 μM e 100 μM) e 10-HDAA (100 μM). (B-C) Metabólitos, *10Z,13Z-Nonadecadienoic acid* e *2R-hydroxylauric acid*, diferencialmente expressos após o tratamento com 10-HDAA (50 μM). (D) *14,14,14-Trifluoro-11Z-tetradecenyl acetate* em maior quantidade após tratamento com 10-HDAA (50 μM).58

Figura 17. Estrutura química dos metabólitos do sobrenadante (meio de cultura) diferencialmente expressos. (A) Metabólito comum aos tratamentos com 10-HDA (50 e

100 μ M) e 10-HDAA (50 μ M). **(B)** O tripeptídeo Ser-Arg-Tyr foi encontrado em menor quantidade em relação ao controle no tratamento com 10-HDAA (50 μ M). O tratamento com 100 μ M de 10-HDA não resultou em metabólitos diferencialmente expressos.59

Figura 18. Viabilidade das células HCT116 após *priming* com 10-HDA **(A)**, 10-HDAA **(B)** e SAHA **(C)** ao serem desafiadas com o SN-38 nas concentrações de 10, 50 e 100 nM e controle não exposto. *Two-way* ANOVA ($p < 0,05$) seguido de teste de Dunnett (* $p < 0,05$; ** $p \leq 0,005$; *** $p < 0,001$).61

Figura 19. Curva dose-resposta correspondente a cada *priming* **(A)** 10-HDA, **(B)** 10-HDAA e **(C)** SAHA em relação ao *mock* ao longo do tempo de tratamento (7, 14 e 21 dias). No eixo X, o valor em logaritmo da concentração de SN-38 e no eixo Y a fração de células sobreviventes após desafio com SN-38.62

Figura 20. Histogramas que indicam a intensidade da fluorescência do fluorocromo CFSE (eixo X) em relação a quantidade de células detectadas com determinada intensidade (eixo Y). Em cinza, à esquerda, representa as células sem marcação com CFSE. Partindo do tempo 0, o primeiro pico (mais à direita, de azul) representa as células que não dividiram (células da geração parental). A intensidade da fluorescência decai conforme o tempo (24, 48 e 72 horas). **(A)** *Mock* utilizando o diluente DMSO. **(B - D)** Células HCT116 após tratamento por 28 dias consecutivos com 50 μ M de 10-HDA, com 50 μ M de 10-HDAA e com 0,1 μ M de SAHA, respectivamente.67

Figura suplementar 1. *Volcano plot* dos metabólitos intracelulares após filtro de frequência de 100%, comparando o controle em relação aos tratamentos. Em vermelho os metabólitos *up regulated* e em azul, *down regulated*. Células tratadas com 10-HDA **(A)** 50 μ M e **(B)** 100 μ M. **(C-D)** tratamento com 10-HDAA nas concentrações de 50 μ M e 100 μ M, respectivamente.93

Figura suplementar 2. *Volcano plot* dos metabólitos do sobrenadante após filtro de frequência de 100%, comparando o controle em relação aos tratamentos. Em vermelho os metabólitos *up regulated* e em azul, *down regulated*. **(A-B)** Células HCT116 tratadas com 10-HDA 50 μ M e 100 μ M, respectivamente. **(C)** Metabólitos resultantes do tratamento das células HCT116 com 50 μ M 10-HDAA.94

Figura suplementar 3. Viabilidade das células HCT116 após *priming* por 7 dias **(A)**, 14 dias **(B)** e 21 dias **(C)** após de desafio com o SN-38 nas concentrações de 10, 50 e 100 nM. Os tratamentos foram comparados por *two-way* ANOVA ($p < 0,05$) seguido de teste de Tukey (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$).95

Figura suplementar 4. Curvas dose-resposta após desafio com SN-38 das células pré tratadas com 10-HDA, 10-HDAA e SAHA e *mock*. **(A)** Após 7 dias de *priming* com SAHA as células apresentam maior sensibilidade ao SN-38 em relação as pré tratadas com os ácidos graxos. **(B)** Após 14 dias de *priming* houve uma diminuição da fração de células sobreviventes no *mock*, que não foi acompanhado pelos pré-tratamentos. **(C)** A saturação ocorre com 21 dias, momento no qual a viabilidade das células pré tratadas com 10-HDA, 10-HDAA e SAHA atingem valores parecidos com 100 nM de SN-38.95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características gerais das HDACs humanas.....	25
Tabela 2. Inibidores de HDAC (HDACi) aprovadas para uso pelo FDA.	32
Tabela 3. Efeitos do 10-HDA, o principal ácido graxo presente na GR, em diferentes linhagens celulares.	36
Tabela 4. Intensidade de fluorescência relativa determinados por citometria de fluxo.....	54
Tabela 5. Metabólitos intracelulares diferencialmente expressos nas células HCT116 após tratamento com 10-HDA e 10-HDAA.....	57
Tabela 6. Metabólitos do sobrenadante das células HCT116 após tratamento com 10-HDA e 10-HDAA.	59
Tabela 7. Sobrevivência relativa após o <i>priming</i> com os ácidos graxos e SAHA, seguido do desafio com SN-38 nas doses de 10, 50 e 100 nM.....	63
Tabela 8. Efeitos do <i>priming</i> com 10-HDA, 10-HDAA e SAHA com SN-38 na inibição de células HCT116.	65
Tabela 9. Tempo de dobramento, índice de proliferação e número de divisões celulares após <i>priming</i> de 28 dias.....	66
Tabela suplementar 1. Número de células viáveis determinado pelo método de exclusão do corante vital azul de tripano ao longo dos dias de tratamento com 10-HDA, 10-HDAA, SAHA e <i>mock</i> como controle sem tratamento.....	92

LISTA DE ABREVIATURAS

<i>10-HDA</i>	<i>Ácido 10-hidroxi-2-decenóico</i>
<i>10-HDAA</i>	<i>Ácido 10-hidroxidecanóico</i>
<i>ABCG2</i>	<i>ATP binding cassette subfamily G member 2</i>
<i>ACC</i>	<i>Acetyl-CoA carboxylase</i>
<i>Acetil-CoA</i>	<i>Acetilcoenzima A</i>
<i>Acil-CoA</i>	<i>Acilcoenzima A</i>
<i>ACS</i>	<i>Acyl-CoA synthetase</i>
<i>ACSL</i>	<i>Acyl-CoA synthetase long chain</i>
<i>ACSM</i>	<i>Acyl-CoA synthetase medium chain</i>
<i>ACLY</i>	<i>ATP-citrate synthase</i>
<i>ACSS</i>	<i>Acyl-CoA synthetase short-chain</i>
<i>ACSS2</i>	<i>Acyl-CoA synthetase short-chain family member 2</i>
<i>ALKBH5</i>	<i>AlkB homolog 5, RNA demethylase</i>
<i>APC</i>	<i>Adenomatous polyposis coli</i>
<i>BCL6</i>	<i>BCL6 transcription repressor</i>
<i>BRAF</i>	<i>B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase</i>
<i>CD36</i>	<i>Cluster of differentiation 36</i>
<i>CDH1</i>	<i>Cadherin 1</i>
<i>CDH4</i>	<i>Cadherin 4</i>
<i>CFSE</i>	<i>Carboxyfluorescein succinimidyl ester</i>
<i>CRC</i>	<i>Câncer colorretal</i>
<i>CMS</i>	<i>Consensus molecular subgroups</i>
<i>CO₂</i>	<i>Dióxido de carbono</i>
<i>CPS1</i>	<i>Carbamoyl-phosphate synthase 1</i>
<i>CTP-1</i>	<i>Carnitine palmitoyltransferase type 1</i>
<i>CTP-2</i>	<i>Carnitine palmitoyltransferase type 2</i>
<i>DMEM</i>	<i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>
<i>DMSO</i>	<i>Dimetilsulfóxido</i>
<i>DNMT</i>	<i>DNA metiltransferase</i>
<i>DNMTi</i>	<i>Inibidor de DNA metiltransferase</i>
<i>EMT</i>	<i>Epithelial-mesenchymal transition</i>
<i>FADH2</i>	<i>Dihydroflavine-adenine dinucleotide</i>
<i>FAP</i>	<i>Familial Adenomatous Polyposis</i>
<i>FASN</i>	<i>Fatty acid synthase</i>
<i>FDA</i>	<i>Food and Drug Administration</i>
<i>FOXO1</i>	<i>Forkhead box O1</i>
<i>GLOBOCAN</i>	<i>Global Cancer Observatory</i>
<i>GLUD1</i>	<i>Glutamate dehydrogenase 1</i>
<i>GR</i>	<i>Geleia real</i>
<i>GWAS</i>	<i>Genome-wide association study</i>
<i>HAT</i>	<i>Histone acetyltransferases</i>
<i>HDACs</i>	<i>Histone deacetylases</i>
<i>HDACi</i>	<i>Inibidor de desacetilases de histonas</i>
<i>HSPA1A</i>	<i>Heat shock protein family A (Hsp70) member 1A</i>
<i>HNPCC</i>	<i>Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer</i>
<i>IC₅₀</i>	<i>Concentração inibitória mínima para 50% de morte celular</i>
<i>INCA</i>	<i>Instituto Nacional de Câncer</i>
<i>KRAS</i>	<i>KRAS proto-oncogene, GTPase</i>
<i>LCFA</i>	<i>Long chain fatty acid</i>

<i>lncRNA</i>	<i>RNA longo e não codificante</i>
<i>MCAD</i>	<i>Medium chain acyl-CoA dehydrogenase</i>
<i>MCD</i>	<i>Malonyl-CoA decarboxylase</i>
<i>MCFA</i>	<i>Medium chain fatty acid</i>
<i>MEF2</i>	<i>Myocyte enhancer factor 2A</i>
<i>miRNA</i>	<i>Micro RNA</i>
<i>mRNA</i>	<i>RNA mensageiro</i>
<i>MLH1</i>	<i>MutL homolog 1</i>
<i>MLH2</i>	<i>PMS1 homolog 1, mismatch repair system component</i>
<i>MSH2</i>	<i>MutS homolog 2</i>
<i>MSH6</i>	<i>MutS homolog 6</i>
<i>MSI</i>	<i>Instabilidade de microssatélites</i>
<i>MYC</i>	<i>MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor</i>
<i>NAD⁺</i>	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide</i>
<i>nc-RNA</i>	<i>Non coding RNA</i>
<i>INCA</i>	<i>Instituto Nacional de Câncer</i>
<i>NCI</i>	<i>Nacional Cancer Institute</i>
<i>PCR1</i>	<i>Polycomb Repressive Complex 1</i>
<i>PCR2</i>	<i>Polycomb Repressive Complex 2</i>
<i>PMS2</i>	<i>PMS1 homolog 2, mismatch repair system component</i>
<i>PPARA</i>	<i>Peroxisome proliferator activated receptor alpha</i>
<i>PUFA</i>	<i>Polyunsaturated fatty acid</i>
<i>RARA</i>	<i>Retinoic acid receptor alpha</i>
<i>RELA</i>	<i>RELA proto-oncogene, NF-κB subunit</i>
<i>SA</i>	<i>Ácido sebáceo</i>
<i>SAHA</i>	<i>Ácido hidroxâmico de suberoilânida</i>
<i>FBS</i>	<i>Fetal Bovine Serum</i>
<i>SBOC</i>	<i>Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica</i>
<i>SCAD</i>	<i>Short chain acyl-CoA dehydrogenase</i>
<i>SCFA</i>	<i>Short chain fatty acid</i>
<i>SIRT</i>	<i>Sirtuína</i>
<i>SHMT1</i>	<i>Serine hydroxymethyltransferase 1</i>
<i>SMAD7</i>	<i>SMAD family member 7</i>
<i>SMC3</i>	<i>Structural maintenance of chromosomes 3</i>
<i>SOD1</i>	<i>Superoxide dismutase 1</i>
<i>STAT3</i>	<i>Signal transducer and activator of transcription 3</i>
<i>SN-38</i>	<i>7-etil-10-hidroxicamptotecina</i>
<i>SNPs</i>	<i>Single-nucleotide polymorphisms</i>
<i>TCA</i>	<i>Tricarboxylic acid</i>
<i>TGF- β</i>	<i>Transforming growth factor beta</i>
<i>TP53</i>	<i>Tumor protein p53</i>
<i>UBTF</i>	<i>Upstream binding transcription factor</i>
<i>VIM</i>	<i>Vimentin</i>
<i>VLCAD</i>	<i>Very long chain acyl-CoA dehydrogenase</i>
<i>WHO</i>	<i>World Health Organization</i>
<i>WNT</i>	<i>Wnt signaling pathway</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1 Câncer colorretal: aspectos gerais.....	15
1.2 Bases moleculares do CRC e implicações clínicas.....	19
1.3 Regulação epigenética no câncer.....	22
1.4 Metabolismo de ácidos graxos e seu papel no câncer.....	26
1.5 <i>Epidrugs</i> : inibidores de HDACs.....	31
1.6 Quimioterapia no CRC e <i>priming</i> epigenético.....	32
1.7 Ácidos graxos da geleia real e regulação epigenética.....	34
2. OBJETIVOS	39
2.1 Objetivo geral.....	39
2.2 Objetivos específicos.....	39
3. MATERIAL E MÉTODOS	40
3.1 Compostos químicos.....	40
3.2 Linhagem celular e condições de cultivo <i>in vitro</i>	41
3.3 Ensaio de viabilidade celular.....	42
3.4 Citometria de fluxo.....	43
3.4.1 Estimativa do tempo de dobramento.....	43
3.4.2 Ensaio de proliferação celular.....	43
3.5 Teste de migração celular.....	44
3.6 Análise do perfil de metabólitos por espectrometria de massas (metabolômica exploratória)	45
3.7 Tratamento contínuo e por longo período com 10-HDA, 10-HDAA e SAHA (<i>Priming</i>).....	46
3.7.1 Desafio com SN-38 após <i>priming</i>	46
3.7.2 Proliferação celular após <i>priming</i>	48
3.8 Análise estatística.....	49
4. RESULTADOS	50
4.1 Efeitos dos ácidos graxos 10-HDA e 10-HDAA sobre a viabilidade das células HCT116.....	50
4.2 Efeito dos ácidos graxos 10-HDA e 10-HDAA na proliferação das células HCT116.....	53
4.3 Efeito dos ácidos graxos 10-HDA e 10-HDAA na migração das células HCT116.....	55
4.4 Metabolômica exploratória.....	56
4.5 Efeitos do <i>priming</i> com 10-HDA e 10-HDAA.....	60
4.5.1 Desafio com SN-38.....	60
4.5.2 Efeitos na proliferação celular após <i>priming</i>	66
5. DISCUSSÃO	68
6. CONCLUSÕES	76
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
APÊNDICES.....	91
ATIVIDADES COMPLEMENTARES.....	96

1. INTRODUÇÃO

1.1 Câncer colorretal: aspectos gerais

O termo câncer abrange um conjunto heterogêneo de neoplasias malignas. É uma doença com alta incidência global, com cerca de 19,9 milhões de casos, conforme dados do GLOBOCAN (*Global Cancer Observatory*). Entre os vários órgãos acometidos, o intestino grosso (cólon) e o reto estão entre os mais frequentes, representando aproximadamente 9,6% (1,9 milhões) de todos os casos diagnosticados em ambos os sexos (figura 1A). Analisando a população mundial feminina e masculina separadamente, o câncer colorretal (CRC, inglês *colorectal cancer*) é o terceiro mais incidente para ambos, com cerca de 860 mil casos (8,9%) nas mulheres e aproximadamente 1,07 milhões de casos (10,4%) nos homens (figura 1B). A maior incidência é observada na população asiática, seguida da europeia e da norte americana. Os tipos de cânceres que apresentam as maiores taxas de mortalidade mundialmente são o de pulmão, o CRC e o de fígado (Bray *et al.*, 2024). Atualmente, observa-se um aumento da incidência de CRC na população com faixa etária entre 25 e 50 anos (Sung *et al.*, 2025). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO, do inglês *World Health Organization*), por se tratar de uma doença assintomática nos estágios iniciais, na maioria dos casos, o diagnóstico ocorre quando a doença se encontra em estágios avançados.

No Brasil, de acordo com relatório de 2022 do Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima-se que 704 mil novos casos de câncer entre os anos de 2023 e 2025, sendo os mais incidentes o câncer de pele não melanoma (31,3%), seguido pelos cânceres de mama feminino (10,5%), de próstata (10,2%) e o colorretal (6,5%). O CRC é o segundo mais incidente na população brasileira feminina e masculina, sem considerar o câncer de pele não melanoma, seguindo a tendência mundial de ser um câncer incidente em ambos os sexos (figura 2). No ano de 2020, foram registrados cerca de 20 mil óbitos decorrentes do CRC na população brasileira (INCA, 2022).

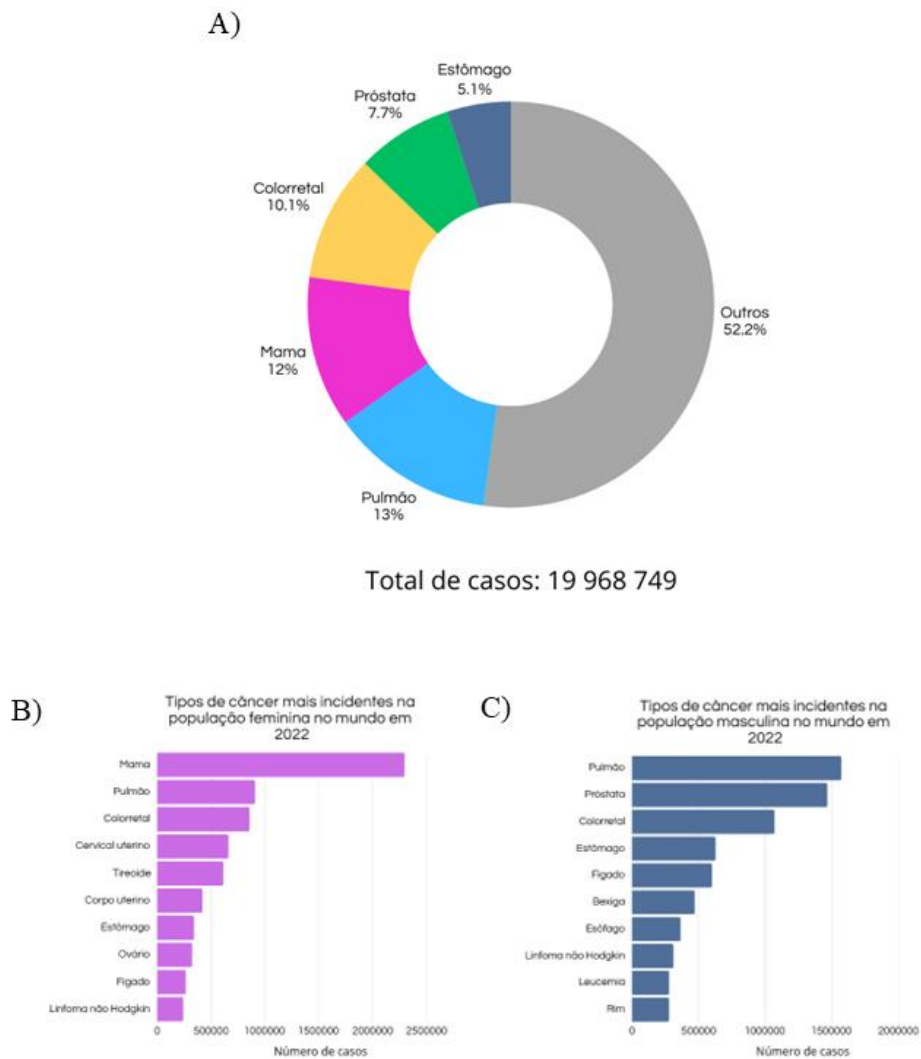


Figura 1. A) Os tipos de câncer mais incidentes mundialmente. Os dez tipos de câncer mais incidentes mundialmente em mulheres (B) e em homens (C) no ano de 2022. Fonte: GLOBOCAN 2024; acesso: novembro 2025.

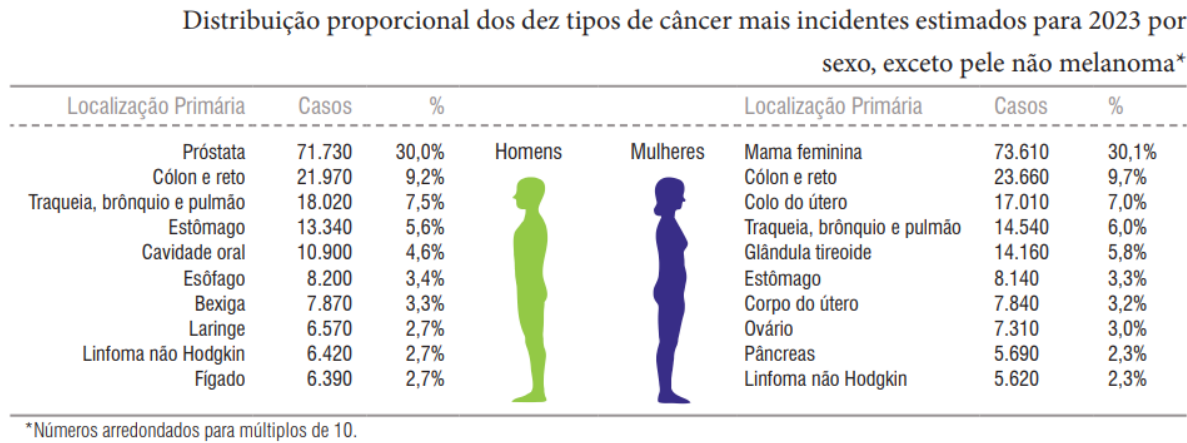


Figura 2. Tipos de câncer mais incidentes no Brasil de acordo com a população feminina e masculina. Fonte: INCA 2022; acesso: novembro 2025.

O CRC, assim como os outros tipos de câncer, possui etiologia multifatorial, tendo como fatores de risco genético e fatores ambientais, como o estilo de vida e a dieta. O baixo consumo de frutas, vegetais, fibras e grãos integrais, além do alto consumo de carne vermelha e processada contribuem para a iniciação e progressão da doença. Hábitos como fumar e sedentarismo também são fatores de risco associados à doença (Song; Chan; Sun, 2020). Outros fatores são: sobrepeso, obesidade (Ortega *et al.*, 2017) e diabetes mellitus, que aumentam o risco de CRC (Yu *et al.*, 2022). Esses fatores também contribuem com a alteração da microbiota intestinal, formada por bactérias, vírus e fungos, que está relacionada com mudanças no metabolismo e do sistema imune, favorecendo a promoção do CRC (Song; Chan; Sun, 2020).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABEDIZADEH, R. *et al.* Colorectal cancer: a comprehensive review of carcinogenesis, diagnosis, and novel strategies for classified treatments. **Cancer and Metastasis Reviews**, [s. l.], v. 43, n. 2, p. 729–753, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10555-023-10158-3>.
- ADEVA-ANDANY, M. M. *et al.* Mitochondrial β -oxidation of saturated fatty acids in humans. **Mitochondrion**, [s. l.], v. 46, p. 73–90, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567724917302891>.
- ALKHAIBARI, A.; ALANAZI, A. Insecticidal, Antimalarial, and Antileishmanial Effects of Royal Jelly and Its Three Main Fatty Acids, trans-10-Hydroxy-2-decenoic Acid, 10-Hydroxydecanoic Acid, and Sebacic Acid. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM**, [s. l.], v. 2022, p. null, 2022. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/459e992b4af59b8bfd17c055ebc6ebb2417187b4>.
- ALMEIDA, V. M. *et al.* Anticancer drug screening: standardization of *in vitro* wound healing assay. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s. l.], v. 55, p. 606–619, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/jbpm/a/JQXQPtwT8ZWLGcfhvVPqVVK/?lang=en>.
- ALTHOBAITI, N. A. Therapeutic potential of royal jelly to control *Toxoplasma gondii* infection in mice. **Tropical Biomedicine**, [s. l.], v. 39, n. 2, p. 295–301, 2022.
- AUDIA, J. E.; CAMPBELL, R. M. Histone Modifications and Cancer. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, [s. l.], v. 8, n. 4, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4817802/>.
- BAILLY, C. Irinotecan: 25 years of cancer treatment. **Pharmacological Research**, [s. l.], v. 148, p. 104398, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661819315257>.
- BAO, Y. *et al.* Studying Histone Deacetylase Inhibition and Apoptosis Induction of Psammaplin A Monomers with Modified Thiol Group. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 39–47, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.0c00369>.
- BARAN, B. *et al.* Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. **Gastroenterology Research**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 264–273, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6089587/>.
- BECKEDORFF, F. C. *et al.* Long non-coding RNAs and their implications in cancer epigenetics. **Bioscience Reports**, [s. l.], v. 33, n. 4, p. e00061, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1042/BSR20130054>.
- BHATTACHARYA, P.; MCHUGH, T. W. Lynch Syndrome. *In*: STATPEARLS. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431096/>.
- BIAN, X. *et al.* Lipid metabolism and cancer. **The Journal of Experimental Medicine**, [s. l.], v. 218, n. 1, p. e20201606, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7754673/>.

BLISS, C. I. The Toxicity of Poisons Applied Jointly. **Annals of Applied Biology**, [s. l.], v. 26, n. 3, p. 585–615, 1939. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1744-7348.1939.tb06990.x>.

BODMER, W. F. The evolutionary progression of cancers. **Academia Oncology**, [s. l.], v. 1, n. 2, 2024. Disponível em: <https://www.academia.edu/2998-7741/1/2/10.20935/AcadOnco7415>.

BOTEZAN, S. *et al.* Current Status of the Bioactive Properties of Royal Jelly: A Comprehensive Review with a Focus on Its Anticancer, Anti-Inflammatory, and Antioxidant Effects. **Molecules (Basel, Switzerland)**, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 1510, 2023.

BRANCOLINI, C.; GAGLIANO, T.; MINISINI, M. HDACs and the epigenetic plasticity of cancer cells: Target the complexity. **Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], v. 238, p. 108190, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725822000845>.

BRAY, F. *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**, [s. l.], v. 74, n. 3, p. 229–263, 2024. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21834>.

BÜLOW, M. H. *et al.* Unbalanced lipolysis results in lipotoxicity and mitochondrial damage in peroxisome-deficient Pex19 mutants. **Molecular Biology of the Cell**, [s. l.], v. 29, n. 4, p. 396–407, 2018. Disponível em: <https://www.molbiolcell.org/doi/10.1091/mbc.E17-08-0535>.

BURDGE, G. C.; LILLYCROP, K. A. Fatty acids and epigenetics. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 156, 2014. Disponível em: https://journals.lww.com/coclinicalnutrition/abstract/2014/03000/fatty_acids_and_epigenetics.9.aspx.

CALANCA, N. *et al.* The long non-coding RNA ANRASSF1 in the regulation of alternative protein-coding transcripts RASSF1A and RASSF1C in human breast cancer cells: implications to epigenetic therapy. **Epigenetics**, [s. l.], v. 14, n. 8, p. 741–750, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1615355>.

CALANCA, N. *et al.* The Interplay between Long Noncoding RNAs and Proteins of the Epigenetic Machinery in Ovarian Cancer. **Cancers**, [s. l.], v. 12, n. 9, p. 2701, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/9/2701>.

CANG, S. *et al.* Deficient histone acetylation and excessive deacetylase activity as epigenomic marks of prostate cancer cells. **International Journal of Oncology**, [s. l.], v. 35, n. 6, p. 1417–1422, 2009. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.00000459>.

CARR, S.; KASI, A. Familial Adenomatous Polyposis. In: STATPEARLS. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538233/>.

CECCARELLI, V. *et al.* Molecular mechanisms underlying eicosapentaenoic acid inhibition of HDAC1 and DNMT expression and activity in carcinoma cells. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms**, [s. l.], v. 1863, n. 2, p. 194481, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1874939919303876>.

- CHEN, C. *et al.* Discovery of 2,5-diphenyl-1,3,4-thiadiazole derivatives as HDAC inhibitors with DNA binding affinity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 241, p. 114634, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523422005360>.
- CHEN, G. *et al.* Acetyl-CoA metabolism as a therapeutic target for cancer. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 168, p. 115741, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332223015391>.
- CHEN, H. *et al.* Targeting the Key Enzymes of Abnormal Fatty Acid β -oxidation as a Potential Strategy for Tumor Therapy. **Frontiers in Bioscience-Landmark**, [s. l.], v. 27, n. 3, p. 95, 2022. Disponível em: <https://www.imrpess.com/journal/FBL/27/3/10.31083/j.fbl2703095>.
- CHEN, Y.-F. *et al.* In Vitro Anti-Inflammatory Effects of Three Fatty Acids from Royal Jelly. **Mediators of Inflammation**, [s. l.], v. 2016, n. 1, p. 3583684, 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1155/2016/3583684>.
- CHO, H. J. *et al.* *Trans*-10,*cis*-12, Not *cis*-9,*trans*-11, Conjugated Linoleic Acid Inhibits G1-S Progression in HT-29 Human Colon Cancer Cells¹. **The Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 136, n. 4, p. 893–898, 2006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002231662208169X>.
- DAI, W. *et al.* Epigenetics-targeted drugs: current paradigms and future challenges. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 332, 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-02039-0>.
- DEKKER, E. *et al.* Colorectal cancer. **The Lancet**, [s. l.], v. 394, n. 10207, p. 1467–1480, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673619323190>.
- DE MAN, F. M. *et al.* Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. **Clinical Pharmacokinetics**, [s. l.], v. 57, n. 10, p. 1229–1254, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6132501/>.
- DU, B.; SHIM, J. S. Targeting Epithelial–Mesenchymal Transition (EMT) to Overcome Drug Resistance in Cancer. **Molecules**, [s. l.], v. 21, n. 7, p. 965, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6273543/>.
- ECKSCHLAGER, T. *et al.* Histone Deacetylase Inhibitors as Anticancer Drugs. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 18, n. 7, p. 1414, 2017. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/7/1414>.
- FAUSER, J. K. *et al.* Fatty acids as potential adjunctive colorectal chemotherapeutic agents. **Cancer Biology & Therapy**, [s. l.], v. 11, n. 8, p. 724–731, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.4161/cbt.11.8.15281>.
- FENG, S.; DE CARVALHO, D. D. Clinical advances in targeting epigenetics for cancer therapy. **The FEBS Journal**, [s. l.], v. 289, n. 5, p. 1214–1239, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/febs.15750>.
- FEOKTISTOVA, M.; GESERICK, P.; LEVERKUS, M. Crystal Violet Assay for Determining Viability of Cultured Cells. **Cold Spring Harbor Protocols**, [s. l.], v. 2016, n. 4, p.

pdb.prot087379, 2016. Disponível em: <http://www.cshprotocols.org/lookup/doi/10.1101/pdb.prot087379>.

FLEMING, M. *et al.* Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. **Journal of Gastrointestinal Oncology**, [s. l.], v. 3, n. 3, 2012. Disponível em: <https://jgo.amegroups.org/article/view/410>.

FILIPIC, B. *et al.* The influence of royal jelly and human interferon-alpha (HuIFN- α N3) on proliferation, glutathione level and lipid peroxidation in human colorectal adenocarcinoma cells in vitro. **Archives of Industrial Hygiene and Toxicology**, [s. l.], v. 66, n. 4, p. 269–274, 2015. Disponível em: <https://sciendo.com/article/10.1515/aiht-2015-66-2632>.

FRANCE, F. A. dos S. *et al.* Exploring fatty acids from royal jelly as a source of histone deacetylase inhibitors: from the hive to applications in human well-being and health. **Epigenetics**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 2400423, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/15592294.2024.2400423>.

FURTADO, C. L. M. *et al.* Epidrugs: targeting epigenetic marks in cancer treatment. **Epigenetics**, [s. l.], 2019. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15592294.2019.1640546>.

GASBARRI, C.; ANGELINI, G. Behind the Therapeutic Effects of Royal Jelly: Recent Advances in the Specific Properties of 10-Hydroxydecanoic Acid. **Molecules**, [s. l.], v. 30, n. 13, p. 2694, 2025. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/30/13/2694>.

GATEA, A. H.; ANATHEIL, A. H.; ALI, A. M. Overview on Bee products in Skin care and Hair care. **Modern Medical Laboratory Journal**, [s. l.], v. null, p. null, 2023. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/d6f68535088e4a0705af1d54db3961403a56a12d>.

GENG, N. *et al.* 10-hydroxy-2-decenoic acid prevents osteoarthritis by targeting aspartyl β hydroxylase and inhibiting chondrocyte senescence in male mice preclinically. **Nature Communications**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 7712, 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-51746-3>.

GONG, Y. *et al.* Metabolic Profile of Alzheimer's Disease: Is 10-Hydroxy-2-decenoic Acid a Pertinent Metabolic Adjuster? **Metabolites**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. 954, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10456792/>.

GUIJAS, C. *et al.* METLIN: A Technology Platform for Identifying Knowns and Unknowns. **Analytical chemistry**, [s. l.], v. 90, n. 5, p. 3156–3164, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5933435/>.

GUINNEY, J. *et al.* The Consensus Molecular Subtypes of Colorectal Cancer. **Nature medicine**, [s. l.], v. 21, n. 11, p. 1350–1356, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4636487/>.

HAMPEL, H. *et al.* Hereditary Colorectal Cancer. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, [s. l.], v. 36, n. 3, Colorectal Cancer, p. 429–447, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889858822000028>.

HANAHAHAN, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. **Cancer Discovery**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 31–46, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>.

HANAHAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. **Cell**, [s. l.], v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867411001279>.

HANAHAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The Hallmarks of Cancer. **Cell**, [s. l.], v. 100, n. 1, p. 57–70, 2000. Disponível em: [https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(00\)81683-9](https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(00)81683-9).

HAWKINS, E. D. *et al.* Measuring lymphocyte proliferation, survival and differentiation using CFSE time-series data. **Nature Protocols**, [s. l.], v. 2, n. 9, p. 2057–2067, 2007. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nprot.2007.297>.

HE, W.; LI, Q.; LI, X. Acetyl-CoA regulates lipid metabolism and histone acetylation modification in cancer. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**, [s. l.], v. 1878, n. 1, p. 188837, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304419X22001627>.

HO, R. H. *et al.* In Silico and in Vitro Interactions between Short Chain Fatty Acids and Human Histone Deacetylases. **Biochemistry**, [s. l.], v. 56, n. 36, p. 4871–4878, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.7b00508>.

HO, T. C. S.; CHAN, A. H. Y.; GANESAN, A. Thirty Years of HDAC Inhibitors: 2020 Insight and Hindsight. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 63, n. 21, p. 12460–12484, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00830>.

HONG, S. *et al.* Molecular Modification of Queen Bee Acid and 10-Hydroxydecanoic Acid with Specific Tripeptides: Rational Design, Organic Synthesis, and Assessment for Prohealing and Antimicrobial Hydrogel Properties. **Molecules**, [s. l.], v. 30, n. 3, p. 615, 2025. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/30/3/615>.

HOUTEN, S. M. *et al.* The Biochemistry and Physiology of Mitochondrial Fatty Acid β -Oxidation and Its Genetic Disorders. **Annual Review of Physiology**, [s. l.], v. 78, n. Volume 78, 2016, p. 23–44, 2016. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-physiol-021115-105045>.

HU, X. *et al.* Glucose metabolism enhancement by 10-hydroxy-2-decenoic acid via the PI3K/AKT signaling pathway in high-fat-diet/streptozotocin induced type 2 diabetic mice. **Food & Function**, [s. l.], v. 13, n. 19, p. 9931–9946, 2022.

HUANG, X. *et al.* Intestinal fatty acid binding protein: A rising therapeutic target in lipid metabolism. **Progress in Lipid Research**, [s. l.], v. 87, p. 101178, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163782722000339>.

INCA ESTIMA 704 MIL CASOS DE CÂNCER POR ANO NO BRASIL ATÉ 2025. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025>.

ITATANI, H. *et al.* Fermented Royal Jelly Enriched With 10-Hydroxydecanoic Acid and Its Potential for Enhancing Mucosal Immunity. **Food Science & Nutrition**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. e70041, 2025. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/fsn3.70041>.

JENSEN, N. F. *et al.* Establishment and characterization of models of chemotherapy resistance in colorectal cancer: Towards a predictive signature of chemoresistance. **Molecular Oncology**,

[s. l.], v. 9, n. 6, p. 1169–1185, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5528766/>.

JIANG, C. *et al.* Colorectal cancer initiation: Understanding early-stage disease for intervention. **Cancer Letters**, [s. l.], v. 589, p. 216831, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383524002246>.

JOHDI, N. A.; SUKOR, N. F. Colorectal Cancer Immunotherapy: Options and Strategies. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 11, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.01624/full>.

JONES, S. F.; INFANTE, J. R. Molecular Pathways: Fatty Acid Synthase. **Clinical Cancer Research**, [s. l.], v. 21, n. 24, p. 5434–5438, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0126>.

JOVANOVIĆ, M. M. *et al.* Royal Jelly and trans-10-Hydroxy-2-Decenoic Acid Inhibit Migration and Invasion of Colorectal Carcinoma Cells. **Food Technology and Biotechnology**, [s. l.], v. 60, n. 2, p. 213–224, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9295628/>.

JUERGENS, R. A. *et al.* Combination Epigenetic Therapy Has Efficacy in Patients with Refractory Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. **Cancer Discovery**, [s. l.], v. 1, n. 7, p. 598–607, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11-0214>.

JUNG, G. *et al.* Epigenetics of colorectal cancer: biomarker and therapeutic potential. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 111–130, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41575-019-0230-y>.

KALYANARAMAN, B.; CHENG, G.; HARDY, M. The role of short-chain fatty acids in cancer prevention and cancer treatment. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, [s. l.], v. 761, p. 110172, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003986124002947>.

KAMINSKAS, E. *et al.* Approval Summary: Azacitidine for Treatment of Myelodysplastic Syndrome Subtypes. **Clinical Cancer Research**, [s. l.], v. 11, n. 10, p. 3604–3608, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2135>.

KHAN, M. A. *et al.* (-)-Epigallocatechin-3-gallate reverses the expression of various tumor-suppressor genes by inhibiting DNA methyltransferases and histone deacetylases in human cervical cancer cells. **Oncology Reports**, [s. l.], v. 33, n. 4, p. 1976–1984, 2015. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2015.3802>.

KHWAIRAKPAM, A. D. *et al.* The vital role of ATP citrate lyase in chronic diseases. **Journal of Molecular Medicine**, [s. l.], v. 98, n. 1, p. 71–95, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00109-019-01863-0>.

KOWALCZUK, I. *et al.* Determinants of Honey and Other Bee Products Use for Culinary, Cosmetic, and Medical Purposes. **Nutrients**, [s. l.], v. 15, n. 3, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9919050/>.

- KUL KÖPRÜLÜ, T. *et al.* Investigation of the effects of the royal jelly on genomic demethylation and tumor suppressor genes in human cancer cells. **Medical Oncology**, [s. l.], v. 40, n. 1, p. 59, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12032-022-01927-1>.
- LEE, J. V. *et al.* Akt-Dependent Metabolic Reprogramming Regulates Tumor Cell Histone Acetylation. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 306–319, 2014. Disponível em: [https://www.cell.com/cell-metabolism/abstract/S1550-4131\(14\)00269-1](https://www.cell.com/cell-metabolism/abstract/S1550-4131(14)00269-1).
- LI, T.-K.; LIU, L. F. Tumor Cell Death Induced by Topoisomerase-Targeting Drugs. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, [s. l.], v. 41, n. Volume 41, 2001, p. 53–77, 2001. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev.pharmtox.41.1.53>.
- LI, X.; HUANG, C.; XUE, Y. Contribution of lipids in honeybee (*Apis mellifera*) royal jelly to health. **Journal of Medicinal Food**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 96–102, 2013.
- LI, X.; QIAN, X.; LU, Z. Local histone acetylation by ACSS2 promotes gene transcription for lysosomal biogenesis and autophagy. **Autophagy**, [s. l.], v. 13, n. 10, p. 1790–1791, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5640193/>.
- LIN, X.-M. *et al.* 10-HDA Induces ROS-Mediated Apoptosis in A549 Human Lung Cancer Cells by Regulating the MAPK, STAT3, NF- κ B, and TGF- β 1 Signaling Pathways. **BioMed Research International**, [s. l.], v. 2020, p. 3042636, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7744184/>.
- LIU, Q. *et al.* Evaluation of Drug Combination Effect Using a Bliss Independence Dose–Response Surface Model. **Statistics in Biopharmaceutical Research**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 112–122, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/19466315.2018.1437071>.
- LIU, S. *et al.* Co-Prodrugs of 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin and Vorinostat with in Vitro Hydrolysis and Anticancer Effects. **ACS Omega**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 350, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6964270/>.
- LIU, T. *et al.* Imbalanced GSH/ROS and sequential cell death. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. e22942, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jbt.22942>.
- LOO, S. Y. *et al.* Fatty acid oxidation is a druggable gateway regulating cellular plasticity for driving metastasis in breast cancer. **Science Advances**, [s. l.], v. 7, n. 41, p. eabh2443, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8494440/>.
- LU, Y. *et al.* Epigenetic regulation in human cancer: the potential role of epi-drug in cancer therapy. **Molecular Cancer**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 79, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01197-3>.
- LYU, H. *et al.* HER3 targeting augments the efficacy of panobinostat in claudin-low triple-negative breast cancer cells. **npj Precision Oncology**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 72, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41698-023-00422-8>.
- MADKOUR, M. M. *et al.* Epigenetic modulations in cancer: predictive biomarkers and potential targets for overcoming the resistance to topoisomerase I inhibitors. **Annals of**

Medicine, [s. l.], v. 55, n. 1, p. 2203946, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2203946>.

MAHMOUD, N. N. Colorectal Cancer: Preoperative Evaluation and Staging. **Surgical Oncology Clinics of North America**, [s. l.], v. 31, n. 2, Colorectal Cancer, p. 127–141, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1055320721001034>.

MANN, B. S. *et al.* FDA Approval Summary: Vorinostat for Treatment of Advanced Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma. **The Oncologist**, [s. l.], v. 12, n. 10, p. 1247–1252, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-10-1247>.

MARKOWITZ, S. D.; BERTAGNOLLI, M. M. Molecular Basis of Colorectal Cancer. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 361, n. 25, p. 2449–2460, 2009. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra0804588>.

MÁRMOL, I. *et al.* Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 197, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5297828/>.

MARTIN-PEREZ, M. *et al.* The role of lipids in cancer progression and metastasis. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 34, n. 11, p. 1675–1699, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413122004478>.

MATEI, D. *et al.* Epigenetic Resensitization to Platinum in Ovarian Cancer. **Cancer Research**, [s. l.], v. 72, n. 9, p. 2197–2205, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-3909>.

MEDINA PABÓN, M. A.; BABIKER, H. M. A Review of Hereditary Colorectal Cancers. In: STATPEARLS. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538195/>.

MIYO, M. *et al.* Tumour-suppressive function of SIRT4 in human colorectal cancer. **British Journal of Cancer**, [s. l.], v. 113, n. 3, p. 492–499, 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/bjc2015226>.

MORO, H. *et al.* Epigenetic priming sensitizes gastric cancer cells to irinotecan and cisplatin by restoring multiple pathways. **Gastric Cancer**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 105–115, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10120-019-01010-1>.

MORSCHHAUSER, F. *et al.* Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. **The Lancet Oncology**, [s. l.], v. 21, n. 11, p. 1433–1442, 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30441-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30441-1/abstract).

NATARAJAN, U. *et al.* Cell Cycle Arrest and Cytotoxic Effects of SAHA and RG7388 Mediated through p21WAF1/CIP1 and p27KIP1 in Cancer Cells. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, [s. l.], v. 55, n. 2, p. 30, 2019.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) - CANCER STAGING. [S. l.], 2015. cgvArticle. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging>.

NSHANIAN, M. *et al.* Short-chain fatty acid metabolites propionate and butyrate are unique epigenetic regulatory elements linking diet, metabolism and gene expression. **Nature**

Metabolism, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 196–211, 2025. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s42255-024-01191-9>.

O'DONNELL, V. B. *et al.* LIPID MAPS: Serving the next generation of lipid researchers with tools, resources, data, and training. **Science Signaling**, [s. l.], v. 12, n. 563, p. eaaw2964, 2019. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/scisignal.aaw2964>.

ONO, Y.; YILMAZ, O. Emerging and under-recognised patterns of colorectal carcinoma morphologies: a comprehensive review. **Journal of Clinical Pathology**, [s. l.], v. 77, n. 7, p. 439–451, 2024. Disponível em: <https://jcp.bmj.com/content/77/7/439>.

ORTEGA, L. S. *et al.* A Prospective Investigation of Body Size, Body Fat Composition and Colorectal Cancer Risk in the UK Biobank. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 17807, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-17997-5>.

OZAWA, S. *et al.* Cellular irinotecan resistance in colorectal cancer and overcoming irinotecan refractoriness through various combination trials including DNA methyltransferase inhibitors: a review. **Cancer Drug Resistance**, [s. l.], v. 4, n. 4, p. 946–964, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8992440/>.

PARK, S.-Y.; KIM, J.-S. A short guide to histone deacetylases including recent progress on class II enzymes. **Experimental & Molecular Medicine**, [s. l.], v. 52, n. 2, p. 204–212, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s12276-020-0382-4>.

PARSAZAD, E. *et al.* Integrative bioinformatics analysis of ACS enzymes as candidate prognostic and diagnostic biomarkers in colon adenocarcinoma. **Research in Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 18, n. 4, p. 413–429, 2023.

PASUPULETI, V. R. *et al.* Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], v. 2017, p. 1259510, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5549483/>.

PENG, C.-C. *et al.* The functional property of royal jelly 10-hydroxy-2-decenoic acid as a melanogenesis inhibitor. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 17, p. 392, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5550932/>.

PERNA, M.; HEWLINGS, S. Saturated Fatty Acid Chain Length and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review. **Nutrients**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 30, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/1/30>.

PIJUAN, J. *et al.* In vitro Cell Migration, Invasion, and Adhesion Assays: From Cell Imaging to Data Analysis. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, [s. l.], v. 7, p. 107, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6587234/>.

POMMIER, Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. **Nature Reviews Cancer**, [s. l.], v. 6, n. 10, p. 789–802, 2006. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrc1977>.

POMMIER, Y. Drugging Topoisomerases: Lessons and Challenges. **ACS Chemical Biology**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 82–95, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/cb300648v>.

PON, J. R.; MARRA, M. A. Driver and Passenger Mutations in Cancer. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, [s. l.], v. 10, n. Volume 10, 2015, p. 25–50, 2015. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-pathol-012414-040312>.

PORTER, N. J.; CHRISTIANSON, D. W. Structure, mechanism, and inhibition of the zinc-dependent histone deacetylases. **Current Opinion in Structural Biology**, [s. l.], v. 59, Catalysis and Regulation • Protein Nucleic Interactions, p. 9–18, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959440X18301398>.

QUAH, B. J. C.; WARREN, H. S.; PARISH, C. R. Monitoring lymphocyte proliferation in vitro and in vivo with the intracellular fluorescent dye carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester. **Nature Protocols**, [s. l.], v. 2, n. 9, p. 2049–2056, 2007. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nprot.2007.296>.

ROQUE, V. M. N.; FORONES, N. M. Avaliação da qualidade de vida e toxicidades em pacientes com câncer colorretal tratados com quimioterapia adjuvante baseada em fluoropirimidinas. **Arquivos de Gastroenterologia**, [s. l.], v. 43, p. 94–101, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/y47Yjzv8f63T6h6FrJyS5Tt/?lang=pt>.

SAAD AL SHEHRI, Z.; ALANAZI, A. D.; ALNOMASY, S. F. Anti-Cancer Effects of Queen Bee Acid (10-Hydroxy-2-Decenoic Acid) and Its Cellular Mechanisms against Human Hepatoma Cells. **Molecules**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 1972, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/4/1972>.

SAMEER, A. S. Colorectal Cancer: Molecular Mutations and Polymorphisms. **Frontiers in Oncology**, [s. l.], v. 3, 2013. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2013.00114/full>.

SCALTRITI, M.; BASELGA, J. The Epidermal Growth Factor Receptor Pathway: A Model for Targeted Therapy. **Clinical Cancer Research**, [s. l.], v. 12, n. 18, p. 5268–5272, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1554>.

SCHUG, Z. T. *et al.* Acetyl-CoA Synthetase 2 Promotes Acetate Utilization and Maintains Cancer Cell Growth under Metabolic Stress. **Cancer Cell**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 57–71, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4297291/>.

SCHWER, B. *et al.* Reversible lysine acetylation controls the activity of the mitochondrial enzyme acetyl-CoA synthetase 2. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 103, n. 27, p. 10224–10229, 2006. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0603968103>.

SEBASTIÁN, C. *et al.* From Sirtuin Biology to Human Diseases: An Update. **The Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 287, n. 51, p. 42444–42452, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3522245/>.

SEBAUGH, J. L. Guidelines for accurate EC50/IC50 estimation. **Pharmaceutical Statistics**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 128–134, 2011. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pst.426>.

SELLERI, C. *et al.* In vivo Activity of the Cleaved Form of Soluble Urokinase Receptor: A New Hematopoietic Stem/Progenitor Cell Mobilizer. **Cancer Research**, [s. l.], v. 66, n. 22, p. 10885–10890, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-1311>.

SHARMA, A. *et al.* Hypomethylating agents synergize with irinotecan to improve response to chemotherapy in colorectal cancer cells. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. e0176139, 2017. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0176139>.

SMITH, H. G. *et al.* Neoadjuvant treatment of colorectal cancer: comprehensive review. **BJS Open**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. zrae038, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrae038>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA - GUIAS DE CONDUTA SBOC 2024. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://sboc.org.br/diretrizes-2024>.

SOLÉ, X. *et al.* Discovery and Validation of New Potential Biomarkers for Early Detection of Colon Cancer. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 9, n. 9, p. e106748, 2014. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0106748>.

SONG, M.; CHAN, A. T.; SUN, J. Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer. **Gastroenterology**, [s. l.], v. 158, n. 2, p. 322–340, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6957737/>.

SPANNHOFF, A. *et al.* Histone deacetylase inhibitor activity in royal jelly might facilitate caste switching in bees. **EMBO reports**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 238–243, 2011.

STRATTON, M. R.; CAMPBELL, P. J.; FUTREAL, P. A. The cancer genome. **Nature**, [s. l.], v. 458, n. 7239, p. 719–724, 2009. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature07943>.

SULLIVAN, J. P.; JONES, M. K. The Multifaceted Impact of Bioactive Lipids on Gut Health and Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 25, n. 24, p. 13638, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/24/13638>.

SUN, L.; ZHANG, H.; GAO, P. Metabolic reprogramming and epigenetic modifications on the path to cancer. **Protein & Cell**, [s. l.], v. 13, n. 12, p. 877–919, 2022.

SUNG, H. *et al.* Colorectal cancer incidence trends in younger versus older adults: an analysis of population-based cancer registry data. **The Lancet Oncology**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 51–63, 2025. Disponível em: <https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045%2824%2900600-4/fulltext>.

TALLEY, J. T.; MOHIUDDIN, S. S. Biochemistry, Fatty Acid Oxidation. *In*: STATPEARLS. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556002/>.

TAN, S. C. Low penetrance genetic polymorphisms as potential biomarkers for colorectal cancer predisposition. **The Journal of Gene Medicine**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. e3010, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jgm.3010>.

TANAKA, S. *et al.* Improvement of resistance to oxaliplatin by vorinostat in human colorectal cancer cells through inhibition of Nrf2 nuclear translocation. **Biochemical and Biophysical**

Research Communications, [s. l.], v. 607, p. 9–14, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X22004016>.

TANAKA, S. *et al.* miR-33a-5p in small extracellular vesicles as non-invasive biomarker for oxaliplatin sensitivity in human colorectal cancer cells. **Biochemistry and Biophysics Reports**, [s. l.], v. 26, p. 100996, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S240558082100090X>.

TERADA, Y.; NARUKAWA, M.; WATANABE, T. Specific Hydroxy Fatty Acids in Royal Jelly Activate TRPA1. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [s. l.], v. 59, n. 6, p. 2627–2635, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jf1041646>.

THIENPONT, B.; VAN DYCK, L.; LAMBRECHTS, D. Tumors smother their epigenome. **Molecular & Cellular Oncology**, [s. l.], v. 3, n. 6, p. e1240549, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/23723556.2016.1240549>.

TIAN, Y. *et al.* Antitumor Effects and the Potential Mechanism of 10-HDA against SU-DHL-2 Cells. **Pharmaceuticals**, [s. l.], v. 17, n. 8, p. 1088, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-8247/17/8/1088>.

TOLU, S. S. *et al.* Getting the right combination to break the epigenetic code. **Nature Reviews Clinical Oncology**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 117–133, 2025. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41571-024-00972-1>.

VANDER HEIDEN, M. G.; CANTLEY, L. C.; THOMPSON, C. B. Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. **Science**, [s. l.], v. 324, n. 5930, p. 1029–1033, 2009. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1160809>.

VASAN, N.; BASELGA, J.; HYMAN, D. M. A view on drug resistance in cancer. **Nature**, [s. l.], v. 575, n. 7782, p. 299–309, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-019-1730-1>.

WALTHER, T. C.; FARESE, R. V. Lipid Droplets And Cellular Lipid Metabolism. **Annual review of biochemistry**, [s. l.], v. 81, p. 687–714, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3767414/>.

WANG, S.-Y. *et al.* Abnormal lipid synthesis as a therapeutic target for cancer stem cells. **World Journal of Stem Cells**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 146–162, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8963380/>.

WANG, C. *et al.* Functions of mammalian SIRT4 in cellular metabolism and research progress in human cancer. **Oncology Letters**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 11, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7405384/>.

WANG, W. X. *et al.* Effects of 10-Hydroxy-2-decenoic acid on the development of honey bee (*Apis mellifera*) larvae. **Journal of Apicultural Research**, [s. l.], v. 53, n. 1, p. 171–176, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3896/IBRA.1.53.1.19>.

WAWRUSZAK, A. *et al.* Vorinostat (SAHA) and Breast Cancer: An Overview. **Cancers**, [s. l.], v. 13, n. 18, p. 4700, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/18/4700>.

- WILSON, P. M. *et al.* Sustained inhibition of deacetylases is required for the antitumor activity of the histone deacetylase inhibitors panobinostat and vorinostat in models of colorectal cancer. **Investigational New Drugs**, [s. l.], v. 31, n. 4, p. 845–857, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10637-012-9914-7>.
- WISHART, D. S. *et al.* HMDB 5.0: the Human Metabolome Database for 2022. **Nucleic Acids Research**, [s. l.], v. 50, n. D1, p. D622–D631, 2022.
- WONG, N. A. C. S. *et al.* Loss of CDX1 expression in colorectal carcinoma: Promoter methylation, mutation, and loss of heterozygosity analyses of 37 cell lines. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 101, n. 2, p. 574–579, 2004. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0307190101>.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - COLORECTAL CANCER. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>.
- WU, Q.-J. *et al.* The sirtuin family in health and disease. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 402, 2022.
- XU, X. *et al.* Metabolic reprogramming and epigenetic modifications in cancer: from the impacts and mechanisms to the treatment potential. **Experimental & Molecular Medicine**, [s. l.], v. 55, n. 7, p. 1357–1370, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s12276-023-01020-1>.
- YAMAGA, M. *et al.* Acetylcholine and Royal Jelly Fatty Acid Combinations as Potential Dry Eye Treatment Components in Mice. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. 2536, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/8/2536>.
- YAN, S. *et al.* HDAC Inhibition Sensitize Hepatocellular Carcinoma to Lenvatinib via Suppressing AKT Activation. **International Journal of Biological Sciences**, [s. l.], v. 20, n. 8, p. 3046–3060, 2024. Disponível em: <https://www.ijbs.com/v20p3046.htm>.
- YANG, Y.-C. *et al.* 10-hydroxy-2-decenoic acid of royal jelly exhibits bactericide and anti-inflammatory activity in human colon cancer cells. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 202, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2267-9>.
- YU, G.-H. *et al.* Diabetes and Colorectal Cancer Risk: Clinical and Therapeutic Implications. **Journal of Diabetes Research**, [s. l.], v. 2022, n. 1, p. 1747326, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1155/2022/1747326>.
- ZHAI, B.-T. *et al.* Urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) as a therapeutic target in cancer. **Journal of Translational Medicine**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 135, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03329-3>.
- ZHANG, K. *et al.* Genetic variations in colorectal cancer risk and clinical outcome. **World Journal of Gastroenterology**, [s. l.], v. 20, n. 15, p. 4167–4177, 2014. Disponível em: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i15/4167.htm>.
- ZHAO, L. *et al.* Epigenetic Targets and their Inhibitors in Cancer Therapy. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 18, n. 28, p. 2395–2419, 2018. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/95390>.

ZHOU, Y. *et al.* ATP citrate lyase mediates resistance of colorectal cancer cells to SN38. **Molecular Cancer Therapeutics**, [s. l.], v. 12, n. 12, p. 2782–2791, 2013.

ZHU, F. *et al.* Neuroregulatory effect of royal jelly. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, [s. l.], v. 145, p. 110028, 2025. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286325001913>.