



**RESISTÊNCIA A QUIMIOTERÁPICOS NO CÂNCER E
BIOPROSPECÇÃO DE EPI-DRUGS:**

ABORDAGEM INTEGRADA DE QUIMIOINFORMÁTICA E
DESENVOLVIMENTO DE MODELO *IN VITRO* PARA TESTES
FUNCIONAIS

FERNANDA APARECIDA DOS SANTOS FRANCE

BOTUCATU

2026

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

RESISTÊNCIA A QUIMIOTERÁPICOS NO CÂNCER E BIOPROSPECÇÃO
DE EPI-DRUGS:

ABORDAGEM INTEGRADA DE QUIMIOINFORMÁTICA E
DESENVOLVIMENTO DE MODELO *IN VITRO* PARA TESTES
FUNCIONAIS

Doutoranda: Fernanda Aparecida dos Santos France

Orientadora: Prof^a Dr^a Cláudia Aparecida Rainho

Tese apresentada ao Instituto de Biociências, Câmpus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós- Graduação em Ciências Biológicas (Genética).

**BOTUCATU
2026**

F815r

France, Fernanda Aparecida dos Santos

Resistência a quimioterápicos no câncer e bioprospecção de epí-
drugs : Abordagem integrada de quimioinformática e
desenvolvimento de modelo in vitro para testes funcionais /

Fernanda Aparecida dos Santos France. -- Botucatu, 2026

187 p. : il., tabs., fotos, mapas

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Instituto de Biociências, Botucatu

Orientadora: Cláudia Aparecida Rainho

1. Epigenética. 2. Câncer colorretal. 3. Abelha Produtos.
4. Bioinformática. 5. Química farmacêutica. I. Título.

Impacto Potencial desta pesquisa

1. Título da Tese: Resistência a quimioterápicos no câncer e bioprospecção de *epi-drugs*: abordagem integrada de quimioinformática e desenvolvimento de modelo *in vitro* para testes funcionais

Impacto científico: Este trabalho contribui de forma direta para a descoberta racional de compostos bioativos em produtos apícolas, integrando quimioinformática, bioinformática estrutural e estratégias de filtragem para priorização de candidatos a moduladores de enzimas-chave da maquinaria epigenética. A tese combina a geração de hipóteses mecanísticas por ancoragem molecular e triagem *in silico*, além de propor um modelo *in vitro* para análises funcionais. O banco de dados curados é um subproduto reutilizável para estudos futuros com enfoque na análise de compostos bioativos da própolis. Inicialmente, os ácidos graxos da geleia real foram posicionados no contexto da inibição de desacetilases de histonas humanas (HDACs). A investigação integrou as predições *in silico* para sugerir mecanismo de inibição, seguida de validação da atividade bioquímica avaliação experimental *in vitro* em linhagens celulares derivadas de câncer humano. Essa abordagem permitiu discutir, em nível molecular e funcional, como processos biológicos conservados em abelhas e no homem podem ser explorados com foco terapêutico, ampliando o entendimento sobre o potencial uso de inibidores de HDAC (HDACi) originados de produtos naturais. A mesma estratégia de quimioinformática foi utilizada para se investigar a complexidade química da própolis por meio da construção de um banco de dados com anotações curadas manualmente referentes aos compostos reportados na literatura. Esse banco, disponível em <https://fernandafrance.github.io/propolis/> foi explorado com ferramentas computacionais para geração de hipóteses e priorização de moléculas, combinando filtros de qualidade/risco estrutural e critérios de perfil farmacológico. A integração dessas abordagens é inovadora por reduzir a chance de falsos positivos e por direcionar a triagem para compostos com maior plausibilidade biológica, resultando na priorização de candidatos a inibidores da DNA metiltransferase 1 (DNMT1). Na última etapa, foi estabelecido e caracterizado um modelo *in vitro* de resistência adquirida à quimioterapia: células HCT116 expostas diariamente a doses crescentes de SN38 (metabólito ativo do irinotecano). O modelo foi avaliado por ensaios celulares clássicos, análise de expressão de alvos relacionados a modificadores de histonas e proteômica global, oferecendo base experimental para estudos futuros visando a elucidação de mecanismos de resistência adquirida a quimioterápicos e para estratégias de re-sensibilização por *priming* epigenético.

Potential impact of this research

1. Thesis Title: Chemoresistance in cancer and the bioprospection of epi-drugs: an integrated cheminformatics approach and the development of an *in vitro* model for functional testing

Scientific impact: This work directly contributes to the rational discovery of bioactive compounds in apicultural products by integrating cheminformatics, structural bioinformatics, and filtering strategies to prioritize candidate modulators of key enzymes in the epigenetic machinery. The thesis combines the generation of mechanistic hypotheses through molecular docking and *in silico* screening, and additionally proposes an *in vitro* model for functional analyses. The curated database is a reusable byproduct for future studies focused on the analysis of bioactive compounds from propolis. Initially, fatty acids from royal jelly were positioned in the context of inhibiting human histone deacetylases (HDACs). The investigation integrated *in silico* predictions to propose an inhibition mechanism, followed by biochemical activity validation and experimental *in vitro* evaluation in human cancer-derived cell lines. This approach enabled discussion, at the molecular and functional levels, of how biological processes conserved in bees and humans can be explored with a therapeutic focus, expanding understanding of the potential use of natural product-derived HDAC inhibitors (HDACi). The same cheminformatics strategy was used to investigate the chemical complexity of propolis through the construction of a database with manually curated annotations of compounds reported in the literature. This resource, available at <https://fernandafrance.github.io/propolis/> was explored with computational tools for hypothesis generation and molecular prioritization, combining quality/structural risk filters and pharmacological profiling criteria. The integration of these approaches is innovative because it reduces the likelihood of false positives and directs screening toward compounds with greater biological plausibility, resulting in the prioritization of candidate inhibitors of DNA methyltransferase 1 (DNMT1). In the final stage, an *in vitro* model of acquired chemoresistance was established and characterized: HCT116 cells were exposed daily to increasing doses of SN38 (the active metabolite of irinotecan). The model was assessed using classical cell-based assays, expression analysis of targets related to histone modifiers, and global proteomics, providing an experimental basis for future studies aimed at elucidating mechanisms of acquired chemoresistance and at strategies for re-sensitization through epigenetic priming.

Impacto Econômico e Social: Produtos naturais, em especial produtos apícolas, representam uma fonte relevante de renda para produtores locais. Mel, própolis e geleia real, por apresentarem alto valor comercial, oferecem alternativas de diversificação econômica para apicultores. Entretanto, a produtividade e a qualidade desses produtos podem ser ameaçadas por fatores externos como variações climáticas, mudanças na vegetação e ações do próprio homem. Por isso, é fundamental demonstrar, com rigor científico, seu potencial biológico e terapêutico. Evidências críticas e bem fundamentadas não apenas valorizam o produto no mercado, mas também aumentam a confiança do consumidor e permitem o desenvolvimento de novos fármacos. Do ponto de vista econômico e de inovação, a caracterização dos diversos compostos químicos da própolis é reconhecida como fonte estratégica para a descoberta e o desenvolvimento de novos produtos terapêuticos, inclusive pela indústria farmacêutica. Misturas complexas como a própolis contêm dezenas a centenas de constituintes; por isso, metodologias capazes de identificar quais moléculas específicas determinam efeitos biológicos aceleram a translação do conhecimento para aplicações práticas. Ao explorar os dados químicos integrados com análises computacionais e critérios de priorização, este trabalho contribui para reduzir a imprevisibilidade comum em produtos naturais brutos favorecendo decisões mais ágeis e assertivas em pesquisa e desenvolvimento por identificar o composto ativo que realmente funciona. Além disso, a caracterização de compostos candidatos e a proposição de mecanismos de ação podem estimular parcerias entre academia, setor produtivo e indústria, criando oportunidades para desenvolvimento de insumos padronizados, produtos de maior valor agregado e iniciativas de inovação baseadas em biodiversidade. Assim, a tese apoia simultaneamente a geração de conhecimento científico aplicável, a valorização econômica da apicultura e a ampliação do potencial de impacto social associado ao uso consciente e fundamentado de produtos naturais.

Economic and Social Impact: Natural products, particularly apicultural products, represent a relevant source of income for local producers. Honey, propolis, and royal jelly, due to their high commercial value, provide alternatives for economic diversification for beekeepers. However, the productivity and quality of these products may be threatened by external factors such as climatic variations, changes in vegetation, and human activities. Therefore, it is essential to demonstrate, with scientific rigor, their biological and therapeutic potential. Robust, well-substantiated evidence not only enhances the product's market value but also increases consumer confidence and enables the development of new drugs. From an economic and innovative perspective, the characterization of the diverse chemical compounds in propolis is recognized as a strategic source for the discovery and development of new therapeutic products, including by the pharmaceutical industry. Complex mixtures such as propolis contain dozens to hundreds of constituents; therefore, methodologies capable of identifying which specific molecules drive biological effects accelerate the translation of knowledge into practical applications. By exploring chemical data integrated with computational analyses and prioritization criteria, this work helps reduce the unpredictability commonly associated with crude natural products, supporting faster and more accurate research-and-development decisions by identifying the active compound that truly works. In addition, the characterization of candidate compounds and the proposal of mechanisms of action can stimulate partnerships between academia, the productive sector, and industry, creating opportunities for the development of standardized inputs, higher value-added products, and biodiversity-based innovation initiatives. Thus, the thesis simultaneously supports the generation of applicable scientific knowledge, the economic valorization of beekeeping, and the expansion of potential social impact associated with the conscious, evidence-based use of natural products.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Resistência a quimioterápicos no câncer e bioprospecção de epi-drugs: abordagem integrada de quimioinformática e desenvolvimento de modelo in vitro para testes funcionais

AUTORA: FERNANDA APARECIDA DOS SANTOS FRANCE

ORIENTADORA: CLAUDIA APARECIDA RAINHO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em Ciências Biológicas (Genética), pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. CLAUDIA APARECIDA RAINHO (Participação Presencial)
Departamento de Genética, Microbiologia e Imunologia / UNESP / Câmpus de Botucatu - IBB

Prof. Dr. CELSO LUIS MARINO (Participação Presencial)
Departamento de Genética, Microbiologia e Imunologia / UNESP / Câmpus de Botucatu - IBB

Profa. Dra. SILVIA HELENA BAREM RABENHORST (Participação Virtual)
Departamento de Patologia e Medicina Legal / Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. ROBERTO DA SILVA GOMES (Participação Virtual)
Department of Pharmaceutical Sciences / North Dakota State University - NDSU

Profa. Dra. GLENDA NICIOLI DA SILVA (Participação Virtual)
Departamento de Análises Clínicas / Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)

Botucatu, 25 de fevereiro de 2026.



Dados:
2026.03.02
08:52:10 -03'00'

FLÁVIA DANIELI MARTINS GODINHO
Assistente Técnico Administrativo I da Seção Técnica de Pós-Graduação
Instituto de Biociências de Botucatu – UNESP

Dedicatória

*Dedico todo o meu trabalho, meu
aprendizado, meu crescimento
profissional e pessoal neste doutorado à
Maria Aparecida dos Santos, minha mãe
(in memoriam). Que Deus a tenha.*

Agradecimentos

A minha querida família por possibilitar meu ingresso no ensino superior, que meus pais não tiveram acesso;

A minha orientadora, Profa Dra Cláudia Aparecida Rainho pelo trabalho em equipe, pelos direcionamentos e aprendizado em todos esses anos de parceria;

Aos membros da presente banca examinadora: Profa. Dra. Cláudia Aparecida Rainho, Prof. Dr. Celso Luis Marino, Profa. Dra. Silvia Helena Barem Rabenhorst, Prof. Dr. Roberto da Silva Gomes, Profa. Dra. Glenda Nicioli da Silva pela disponibilidade em contribuir com a minha formação acadêmica e análise crítica da pesquisa;

Aos membros da minha banca examinadora do Exame Geral de Qualificação Prof. Dr. Roberto da Silva Gomes, Profa. Dra. Estela de Oliveira Lima e Prof. Dr. Danillo Pinhal por contribuírem com discussões e sugestões importantes que me permitiram melhorar minha formação;

Aos meus amigos de laboratório pela convivência, descontração e aprendizado coletivo, durante esses anos: Debora Kazumi Maeda, Mai Ono, João Henrique Maia Assumpção, Diogo Pessuto Callegari, Barbara Mitsuyasu Barbosa e a Allana Cristina Faustino Martins, que me recebeu no período da capacitação na North Dakota State University.

A Dra Lucilene Delazari dos Santos, o Prof. Dr. Bruno Rossini (Instituto de Biotecnologia – IBTec-UNESP) e Dr. Larissa Ragozo Cardoso de Oliveira (Departamento de Genética e Microbiologia e Imunologia – IBB) pelo suporte na condução das análises proteômicas e de citometria de fluxo, respectivamente;

A Dra. Hamine Cristina de Oliveira e ao Prof. Dr. Carlos Alexandre Henrique Fernandes, do Departamento de Biofísica e Farmacologia pela colaboração na análise de dinâmica molecular;

Ao todos os servidores técnico-administrativos envolvidos, em especial a Dra. Deise Helena de Souza e Rosana Aparecida Bicudo Da Silva.

Aos meus amigos queridos e todos os demais colegas de pós-graduação pelos momentos compartilhados.

A minha querida parceira, Aline Rodrigues de Almeida, com quem compartilho a vida e a vontade de se fazer ciência e fazer o bem, e é quem me estimula a progredir profissionalmente e emocionalmente.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil - CAPES pelas bolsas concedidas, de capacitação no exterior com financiamento de bolsa de estudos, no âmbito do Programa Capes-PrInt, processo nº 88887.310463/2018-00, mobilidade nº

88887.570051/2020-00 e de doutorado, com processos 88887.687189/2022-00 e nº 88887.817609/2023-00.

Epígrafes

“Uma das regras básicas do universo é que nada é perfeito. A perfeição simplesmente não existe... Sem imperfeição, nem você nem eu existiríamos”

Stephen Hawking, PhD (1942-2018)

“Ser negro sem ser somente negro, ser mulher sem ser somente mulher, ser mulher negra sem ser somente mulher negra. Alcançar a igualdade de direitos é converter-se em um ser humano pleno cheio de possibilidades e oportunidades para além de sua condição de raça e de gênero. Esse é o sentido final dessa luta”

Sueli Carneiro, PhD (1950 -)

Resumo

Produtos apícolas como geleia real e própolis constituem matrizes naturais quimicamente complexas e biologicamente ativas, com potencial para a descoberta de drogas relevantes para o tratamento do câncer. No entanto, a variabilidade química intrínseca destes produtos naturais, influenciada por fatores climáticos e ambientais, impõe desafios à padronização e à comprovação de sua eficácia terapêutica. Este estudo teve como objetivo investigar o potencial de compostos químicos presentes em produtos apícolas como candidatos a moduladores da maquinaria epigenética e, em paralelo, estabelecer uma plataforma experimental para estudar resistência adquirida à quimioterapia em um modelo celular de câncer colorretal. Abordagens integradas de quimioinformática foram utilizadas para a caracterização de potenciais *epi-drugs* entre 32 ácidos graxos presentes na geleia real ou entre os compostos únicos detectados em diferentes amostras de própolis. No capítulo 1, simulações computacionais e validações experimentais (determinação da atividade enzimática *in vitro* e expressão gênica por RT-qPCR) em linhagens de câncer colorretal (HCT116) e mama (MDA-MB-231) demonstraram que os ácidos 10-hidroxi-2-decenóico (10-HDA) e 10-hidroxidecanoico (10-HDAA) atuam como inibidores fracos de desacetilases de histonas (HDACs). Os resultados indicam que esses compostos facilitam a acetilação da cromatina e promovem a modulação da expressão gênica, mimetizando, ainda que de forma atenuada, o mecanismo de fármacos comerciais como SAHA e TSA. Na investigação da própolis (capítulo 2), realizou-se uma revisão sistemática, segundo recomendações do PRISMA 2020, que consolidou 1.322 pequenas moléculas únicas, expandindo o conhecimento sobre o espaço químico global deste produto, com destaque para a contribuição da biodiversidade brasileira. Após a aplicação de filtros de farmacocinética e remoção de interferentes (PAINS), a triagem virtual (*docking* molecular) priorizou candidatos que são potenciais inibidores da enzima DNA metiltransferase 1 (DNMT1), identificando o isovestitol e a liquiritigenina como ligantes com perfis de afinidade favoráveis. No Capítulo 3, foi desenvolvido um modelo *in vitro* de resistência adquirida ao irinotecano por exposição diária de células HCT116 a doses crescentes de SN38 (7-etil-10-hidroxicamptotecina). Duas subpopulações foram selecionadas com base na exposição a até 60 nM (HCT116-SP60) e a até 80 nM (HCT116-SP80) de SN38. As subpopulações parentais e as derivadas foram utilizadas para calcular a IC₅₀ do SN38 e para comparar seu potencial proliferativo (tempo de duplicação usando coloração éster succinimidil de carboxifluoresceína (CFSE) e citometria de fluxo, bem como formação de colônias convencional). A migração celular foi avaliada utilizando o ensaio de cell *scratch*. Além disso, foi conduzida uma análise proteômica baseada em cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem (LC-MS/MS) para determinação de peptídeos e análise diferencial de expressão proteica utilizando a ferramenta MetaboAnalyst. A RT-qPCR foi realizada para avaliar os níveis de expressão de genes que codificam enzimas epigenéticas chave, HDACs e homólogo 2 do potenciador de zeste (EZH2). Os valores de IC₅₀ para as células parentais, HCT116-SP60 e HCT116-SP80 foram 0,07409 μ M, 0,1838 μ M e 0,1665 μ M, respectivamente. O tempo de duplicação para HCT-116, HCT116-SP60 e HCT116-SP80 foi de 19,95h (R = 0,958), 28,94h (R = 0,871) e 21,20h (R = 0,986), respectivamente. Ambas as subpopulações selecionadas exibiram tamanho de colônia reduzido (ANOVA, Dunnett, $p < 0,05$) e capacidade de migração reduzida (ANOVA, Bonferroni, $p < 0,05$). A análise proteômica detectou 351, 327 e 400 proteínas em HCT116, HCT116-SP60 e HCT116-SP80, respectivamente. A análise de enriquecimento funcional indicou envolvimento em processos básicos como transcrição, *splicing* de RNA, tradução, metabolismo de aminoácidos, adesão celular e modulação da cromatina. A proteína ANP32A foi encontrada exclusivamente na HCT116-SP60 e HCT116-SP80. Esta enzima, considerada supressora de tumor, foi

previamente relatada como associada à SET para formar o complexo INHAT, que inibe a acetilação de histonas. Os genes codificadores de histona desacetilase de classe I (*HDAC1*, *HDAC2* e *HDAC8*) foram regulados negativamente (*downregulated*) nas subpopulações resistentes. No geral, esta tese demonstra a plausibilidade de um eixo funcional entre produtos naturais e a regulação epigenética. Ao propor mecanismos de ação moleculares específicos, o estudo contribui para a translação do conhecimento científico em possíveis aplicações práticas das potenciais *epi-drugs*. Em adição, o modelo de resistência *in vitro* desenvolvido sugere que enzimas modificadoras de histonas estão associadas à resistência ao SN38 nas células HCT116. Estas células resistentes ao SN-38 serão posteriormente utilizadas em estudos futuros para investigar os mecanismos moleculares de resistência e testar estratégias de *priming* epigenético e re-sensibilização.

Palavras-chave: Epigenética, produtos apícolas, resistência à quimioterapia, quimioinformática.

Abstract

Apicultural products such as royal jelly and propolis are chemically complex and biologically active natural matrices with potential for the discovery of anticancer drugs. However, the intrinsic chemical variability of these natural products, influenced by climatic and environmental factors, poses challenges for standardization and for demonstrating therapeutic efficacy. This study aimed to investigate the potential of chemical constituents from apicultural products as candidate modulators of epigenetic machinery and, in parallel, to establish an experimental platform to study acquired chemoresistance in a colorectal cancer cell model. Integrated cheminformatics approaches were used to characterize potential epi-drug candidates among 32 fatty acids present in royal jelly and among the unique compounds detected across different propolis samples. In Chapter 1, computational simulations and experimental validation (in vitro enzymatic activity assays and gene expression analysis by RT-qPCR) in colorectal (HCT116) and breast (MDA-MB-231) cancer cell lines demonstrated that 10-hydroxy-2-decenoic acid (10-HDA) and 10-hydroxydecanoic acid (10-HDAA) act as weak inhibitors of histone deacetylases (HDACs). These results indicate that these compounds facilitate chromatin acetylation and modulate gene expression, mimicking, albeit in an attenuated manner, the mechanism of action of commercial drugs such as SAHA and TSA. In the propolis investigation (Chapter 2), a systematic review following PRISMA 2020 recommendations consolidated 1,322 unique small molecules, expanding knowledge of the global chemical space of this product and highlighting the contribution of Brazilian biodiversity. After the application of pharmacokinetic filters and the removal of assay interferences (PAINS), virtual screening (molecular docking) prioritized candidates as potential inhibitors of DNA methyltransferase 1 (DNMT1), identifying isovestitol and liquiritigenin as ligands with favorable affinity profiles. In Chapter 3, an in vitro model of acquired irinotecan resistance was developed through daily exposure of HCT116 cells to increasing doses of SN38 (7-ethyl-10-hydroxycamptothecin). Two subpopulations were selected based on exposure up to 60 nM (HCT116-SP60) and up to 80 nM (HCT116-SP80) SN38. Parental and derived subpopulations were used to determine SN38 IC₅₀ values and to compare proliferative capacity (doubling time assessed by carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester (CFSE) staining and flow cytometry, as well as conventional colony formation). Cell migration was evaluated using the scratch assay. In addition, liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)-based proteomics was performed for peptide identification and differential protein expression analysis using MetaboAnalyst. RT-qPCR was conducted to assess the expression levels of genes encoding key epigenetic enzymes, including HDACs and enhancer of zeste homolog 2 protein (EZH2). The IC₅₀ values for parental cells, HCT116-SP60, and HCT116-SP80 were 0.07409 μ M, 0.1838 μ M, and 0.1665 μ M, respectively. Doubling times for HCT116, HCT116-SP60, and HCT116-SP80 were 19.95 h ($R = 0.958$), 28.94 h ($R = 0.871$), and 21.20 h ($R = 0.986$), respectively. Both selected subpopulations exhibited reduced colony size (ANOVA, Dunnett, $p < 0.05$) and reduced migratory capacity (ANOVA, Bonferroni, $p < 0.05$). Proteomic analysis detected 351, 327, and 400 proteins in HCT116, HCT116-SP60, and HCT116-SP80, respectively. Functional enrichment analysis indicated involvement in fundamental processes such as transcription, RNA splicing, translation, amino acid metabolism, cell adhesion, and chromatin modulation. ANP32A was detected exclusively in HCT116-SP60 and HCT116-SP80. This protein, considered a tumor suppressor, has been previously reported to be associated with SET to form the INHAT complex, which inhibits histone acetylation. Class I histone deacetylase genes (HDAC1, HDAC2, and HDAC8) were downregulated in resistant subpopulations. Overall, this thesis

demonstrates the plausibility of a functional axis between natural products and epigenetic regulation. By proposing specific molecular mechanisms of action, the study supports translation of scientific knowledge into potential practical applications for candidate epi-drugs. In addition, the in vitro resistance model developed suggests that histone-modifying enzymes are associated with SN38 resistance in HCT116 cells. These SN38-resistant cells will be used in future studies to investigate molecular resistance mechanisms and to test epigenetic priming and re-sensitization strategies.

Keywords: Epigenetics, bee products, chemotherapy resistance, cheminformatics.

Lista de Figuras

Capítulo 1

Figure 1. **a)** simplified illustration of the HDAC catalytic deacetylation mechanism upon the acetylated lysine residue at the active site. The zinc ion is coordinated by two tandem histidine residues, which make hydrogen bonds to two aspartic acids. One of these histidines serves as a base for the nucleophilic attack at the substrate carbonyl by a water molecule hydrolysis. The tetrahedral oxyanion intermediate arising from nucleophilic attack by water is illustrated in the center following the acetate liberation from the N-terminal histone tail (right). **(b-e)** on the left 2D molecular structures of the tested compounds; in the center, the molecular docking prediction of the lowest energy poses of well-known HDACi (hydroxamic acids SAHA and TSA) and the carboxylic acids derived from RJ (10-HDA and 10-HDAA); on the right side, a simplified diagram of the predicted interactions and their respective distances. The HDAC2 protein is shown in a gray ribbon. The active site residues are shown in ball-and-stick style, with hydrogen in white, nitrogen in blue, oxygen in red, and zinc cation in pink. The ligands are shown in light blue, and the 10-HDAA is highlighted in light green to distinguish it from the 10-HDA. The 2D molecular structure and the predicted interactions represent hydrogen bonds in blue dotted lines, zinc interactions with black dashed lines, and salt bridges in yellow dotted lines with a charge center indicated.....21

Figure 2. **a)** relative HDAC inhibition using 2.5 mM, 5 mM, and 10 mM of 10-HDA and 10-HDAA, alone or in combination, compared to each internal control in a direct cell-free activity assay. **b)** HDAC3 inhibition assay after in vitro exposure of MDA-MB-231 cells to 10-HDA and/or 10-HDAA (100 μ M each), SAHA and TSA (500 nM) during 12 and 24 h. **c** and **d)** expression levels of class I HDACs encoding genes after 72 h of in vitro exposure to 10-HDA and/or 10-HDAA (100 μ M each). (* = $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, and *** = $p \leq 0.001$).....23

Figure S1. HDAC inhibition assay controls: 1.25 μ M of TSA and 1.25 μ M of SAHA were selected as well-known small molecules demonstrating HDACi activity.....37

Figure S2. A) Schematic circular representation of human (*Homo sapiens*, Hs) and Honeybee (*Apis mellifera*, Am) genomes in a proportion of 1:9. The human genome is represented according to Genome Reference Consortium Human GRCh38/hg38 assembly, dark grey and light gray indicating the ideograms of chromosomes that include or not histone deacetylase genes, respectively. The honeybee genome is represented according to NCBI genome/48 (*Apis mellifera*, Amel_4.5 assembly), dark orange indicating the ideograms of the chromosomes (or linking groups) that include histone deacetylase genes. The lines link orthologs found between the two species. B) Schematic diagram illustrating the histone deacetylase domains of the best annotated enzymes in *Apis mellifera* and *Homo sapiens*, with class II larger than class I enzymes in both species. C) Multiple protein sequence alignment including the 11 human HDACs and the 4 honeybee orthologs. The figure illustrates the deacetylase domain of the active site of these proteins. The intensity of the shades of blue illustrates the conservation of the residue. The residues highlighted in red are those involved in the catalytic reaction of deacetylation. The residues highlighted in black are those important for the pocket structural function to interact with the substrate/inhibitor. D) Phylogram of deacetylase domains of HDACs in *Homo sapiens* and *Apis mellifera* orthologues. The phylogenetic tree was generated using Clustal Omega [1] and designed with iTOL. Clustal was set to run the mBed algorithm to create a guide tree and for clustering subsequent iterations, using Hhalgn, a sophisticated hidden Markov model (HMM) aligner. The number of combined HMM iterations were set as default. The tree scale is shown in the caption. The histone deacetylase domains were grouped accordingly to their respective enzyme class.....38

Figure S3. Molecular 2D structures of the fatty acids derived from royal jelly classified according to the length of straight chain in short or medium (6 to 12 carbon atoms) chain. The two majority fatty

acids of royal jelly, the 10-hydroxy-2-decenoic acid and the 10-hydroxydecanoic acid, are highlighted by the red rectangle.....39

Figure S4. Heatmaps showing the hierarchical clusterization of royal jelly derived fatty acids. A) Binning clustering using atomic distances and structural similarities for clustering. B) physicochemical properties used for clustering, values shown as z-scores and variables named according to OpenBabel Descriptors: Number of aromatic bonds (abonds), Number of atoms (atoms), Number of bonds (bonds), Number of double bonds (dbonds), Number of Hydrogen Bond Acceptors 1 (HBA1), Number of Hydrogen Bond Acceptors 2 (HBA2), Number of Hydrogen Bond Donors (HBD), Octanol/Water Partition Coefficient (logP), Molar Refractivity (MR), Molecular Weight (MW), Number of single bonds (sbonds), Topological Polar Surface Area (TPSA).....40

Figure S5. Schematic representation of a constellation plot to illustrate the chemical space of royal jelly derived fatty acids. The plot dimensions were calculated using the t-distributed stochastic neighbor embedding method (t-SNE); the size of the circles indicates the number of compounds annotated to a given core and connected circles are cores sharing compounds. Colors in the scale represent the lowest binding energies from docking simulations of these fatty acids to the deacetylase domain of Hs-HDAC2.....41

Capítulo 2

Figure 1. Workflow for the strategy of the present study. The aim is to discover possible DNMT1 inhibitors that might underlie propolis biological effects. The dataset was processed using PUG-REST, the Pubchem API for single entity identification associated with their respective CID, SMILES, InChIKeys and compound names. The chemical profiling was performed using chemical classification, chemical properties obtained from OpenBabel descriptors, the drug-like profile was manually predicted using RDKit for structural flags search. Bemis-Murcko scaffolds and molecular fingerprints were calculated to explore the propolis chemical space. The molecular docking was performed using the known interactions between S-adenosyl-L-homocysteine, procaine and equol with the DNMT1 crystallographic model.....49

Figure 2. A) Chemical classification of propolis compounds in superclass, class and subclass. Terpenes, fatty acyls, flavonoids, fatty acids, phenols and hydrocinnamic acids were predominant. **B)** Analog series and core Bemis–Murcko scaffolds. **A)** Constellation plot of scaffold-based chemical space (t-SNE). Nodes represent scaffold-defined analog series; node size is proportional to series size (number of compounds). Edges denote pairwise Tanimoto similarity ≥ 0.8 (ECFP4/Morgan, radius = 2, 2048 bits).....57

Figure 3. A) Clustered heatmap showing the pairwise Tanimoto similarity (ECFP4 fingerprints) between candidate compounds and literature-reported epigenetic modulators. Only compound pairs with similarity ≥ 0.4 were retained for visualization. Hierarchical clustering was performed using Euclidean distance and complete linkage. **B)** Chemical structures of the selected compounds for molecular docking predictions.....60

Figure 4. A) Predicted DNMT inhibitors from propolis classified according to their structural similarity with reference compounds, chemical subclasses, drug-like profile and z-scores of efficiency and affinity values. **B)** Molecular docking results for liquiritigenin and predicted chemical interactions. **C)** Molecular docking results for isovestitol and predicted chemical interactions.....65

Supplementary Figure S1. A literature review was conducted based on PRISMA guidelines, using the following search keywords: "Propolis composition," "Propolis components," "Propolis compounds," "Propolis chemical profiling," "Propolis chemical description," "Propolis characterization," "Propolis

chemical analysis," "Propolis derived compounds," and "Propolis bio-active compounds," for reviewing scientific research articles published in PubMed, SciELO, and Web of Science from 1986 to 2021. The eligibility criteria for the articles were as follows: open access or institutional access; description of specific chemical compounds; detection techniques must involve the use of chromatography and/or mass spectrometry, and articles must be written in English.....66

Supplementary Figure S2. Global distribution of propolis samples by country. Colors indicate the relative frequency of samples (% of total), projected using the Robinson coordinate system. The highest sample density was observed in South America, particularly Brazil, followed by Turkey, Ukraine, and South Africa. Countries with purple shades indicate lower sample representation (<2%). Gray color indicates countries with no records.....67

Supplementary Figure S3. Structural similarities generated by the similarity matrix using Tanimoto values for propolis compounds. The compounds are divided into five clusters, according to their structural similarities within each other within the dataset. Euclidean distance, complete linkage.....68

Supplementary Figure S4. Hierarchical clustering by structural similarities generated by the similarity matrix using Tanimoto values for cluster 1 and reference known epigenetic inhibitors. Euclidean distance, complete linkage.....69

Supplementary Figure S5. Hierarchical clustering by structural similarities generated by the similarity matrix using Tanimoto values for cluster 2 and reference known epigenetic inhibitors. Euclidean distance, complete linkage.....69

Supplementary Figure S6. Hierarchical clustering by structural similarities generated by the similarity matrix using Tanimoto values for cluster 3 and reference known epigenetic inhibitors. Euclidean distance, complete linkage.....70

Supplementary Figure S7. Hierarchical clustering by structural similarities generated by the similarity matrix using Tanimoto values for cluster 4 and reference known epigenetic inhibitors. Euclidean distance, complete linkage.....70

Supplementary Figure S8. Hierarchical clustering by structural similarities generated by the similarity matrix using Tanimoto values for cluster 5 and reference known epigenetic inhibitors. Euclidean distance, complete linkage.....71

Supplementary Figure S9. A) Molecular docking results and chemical interactions predictions for reference compounds A) SAH, B) procaine and C) equol. Intermediate drug-like compounds D) nipasol, E) propylbenzoate and F) (3S)-7-O-Methylvestitol. Highly drug-like compounds G) vestitol, H) neovestitol, and I) fisetinidol.....72

Capítulo 3

Figura 1. A) Incidência e B) mortalidade dos seis principais tipos de cânceres no mundo todo em ambos os sexos, todas as idades, excluindo-se o câncer de pele não melanoma, com o câncer colorretal

apresentado em amarelo. Dados obtidos do Observatório Global do Câncer (GLOBOCAN), disponível em <<https://gco.iarc.fr/today/>>, acesso em 05 de fevereiro de 2026.....88

Figura 2. Diagrama ilustrando a estratégia de exposição ao SN38 a partir da linhagem parental HCT116 para a seleção de subpopulações resistentes. O processo teve início com a de semeadura de 5×10^5 células por frasco, seguida da exposição a dose inicial de 0.1nM de SN38. As células em crescimento exponencial, após duas passagens, foram submetidas a aumentos sucessivos da dose de SN38, sendo semeadas 5×10^5 células no início de cada ciclo. Os demais frascos foram tripisinizados e armazenados para formação de banco de estoque (*backup*) e para a obtenção de RNA e DNA, de acordo com recomendações da literatura.....92

Figura 3. Fotografias ao microscópio invertido, em aumento de 100X. **A)** HCT116 parental, **B)** SP60 e **C)** SP80.....99

Figura 4. Curvas de dose-resposta com tempos de exposição de 24h, 48h e 72h em HCT116, SP60 e SP80.....101

Figura 5. Proliferação celular de HCT116 parental, SP60 e SP80, em ordem conforme indicado. A redução sucessiva da emissão de fluorescência ao longo do tempo pode ser observada pelo deslocamento dos picos da direita para a esquerda.....103

Figura 6. Proliferação e formação de colônias com semeadura de 200 células (**A** e **B**) e 400 células (**C** e **D**). Teste de ANOVA com correção de Dunnett para múltiplas comparações, $p < 0.5^*$104

Figura 7. **A)** Fotografias ao microscópio invertido com aumento de 100X nos tempos observados desde o início da manhã. **B)** Análise da área de fechamento ao longo do tempo. Teste de ANOVA com correção de Bonferroni para múltiplas comparações, $p < 0.5^*$, $p < 0.1^{**}$ e $p < 0.001^{***}$105

Figura 8. Determinação da quantidade e análise de integridade do extrato de proteínas totais. **A)** Curva padrão para a quantificação absoluta da concentração de proteínas obtidas. **B)** Gel de poliacrilamida 6%/12% para checagem de integridade dos peptídeos.....105

Figura 9. Enriquecimento de vias de processos biológicos na amostra HCT116 parental. Tamanho e intensidade de cores indicam maior enriquecimento.....108

Figura 10. Enriquecimento de vias de processos biológicos na amostra de SP60. Tamanho e intensidade de cores indicam maior enriquecimento.....109

Figura 11. Enriquecimento de vias de processos biológicos na amostra SP80 parental. Tamanho e intensidade de cores indicam maior enriquecimento.....109

Figura 12. *Clusters* de acordo com função biológica das proteínas exclusivamente detectadas em HCT116. Em vermelho, proteínas principalmente relacionadas ao citoesqueleto, adesão celular e processos análogos. Em verde, proteínas relacionadas aos processos de transcrição e tradução celular. Em azul, proteínas relacionadas a sinalização de semaforina.....110

Figura 13. *Clusters* de acordo com função biológica das proteínas detectadas exclusivamente na subpopulação SP60. Em vermelho, proteínas principalmente relacionadas a tradução e ao processamento de RNA. Em verde, proteínas relacionadas a transcrição e remodeladores de nucleossomos. Em azul, a proteína CHCHD2, um fator de transcrição, e a proteína chaperona DNAJC13, relacionada ao tráfego de vesículas intracelulares.....111

Figura 14. *Clusters* de acordo com função biológica das proteínas detectadas exclusivamente na subpopulação SP80. Em vermelho, proteínas principalmente relacionadas ao metabolismo de RNAs (incluindo o *splicing*), montagem ribossomal e cromatina. Em verde, majoritariamente proteínas relacionadas ao metabolismo energético e oxirredução. Em azul, processos relacionados a actina, miosina e proteínas de membrana.....112

Figura 15. Clusters de acordo com função biológica das proteínas compartilhadas e detectadas exclusivamente nas subpopulações derivadas da linhagem parental SP60 e SP80. Em vermelho, proteínas principalmente relacionadas a tradução, metabolismo de proteínas, ribossomos e metabolismo de compostos nitrogenados. Em verde, proteínas relacionadas a sinalização de semaforina, membranas extracelulares, citoesqueleto e fator de dissociação Rho. Em azul, a proteína de exportação nuclear CSE1L e a proteína ANP32A, envolvida em proliferação, diferenciação, apoptose, supressão tumoral, inibição de acetiltransferases de histonas como parte do complexo INHAT, que atua na repressão transcricional mediada por E4F1.....113

Figura 16. A) Diagrama de Venn com as quantidades de peptídeos que foram detectados na linhagem HCT116 parental (vermelho) e nas subpopulações derivadas SP60 (verde) e SP80 (azul) individualmente e em suas intersecções. B-D) Gráficos de análise de componente principal (PCA) que ilustram sobreposições e semelhanças entre as populações celulares estudadas, quanto ao perfil de peptídeos. E-G) Gráfico no estilo vulcão (*volcano plot*) ilustrando os peptídeos que foram encontrados diferencialmente regulados positivamente (vermelho) e negativamente (azul). H-J) Dendograma que ilustra as relações de proximidade entre as populações celulares.....114

Figura 17. A-E) Níveis de expressão de genes codificadores de modificadores pós-traducionais de histonas de interesse nas linhagens HCT116 parental e subpopulações SP60 e SP80. Teste de ANOVA com correção de Dunnett para múltiplas comparações; *ns* indica não significativo, valores de $p < 0.001^{***}$, $p < 0.01^{**}$, $p < 0.5^{*}$118

Lista de Tabelas

Capítulo 1

Table 1. Docking scores for the lowest energy poses of fatty acids derived from royal jelly and deacetylase domain of Hs_HDAC2 obtained from AutoDock Vina.....22

Supplementary Table S1. Classical histone deacetylase genes, transcripts, and proteins identified in *Apis mellifera*.....32

Supplementary Table S2. List of selected fatty acids derived from royal jelly used in this study.....33

Supplementary Table S3. Oligonucleotide sequences used in gene expression analysis by RT-qPCR.....34

Supplementary Table S4. Drug-like compounds which violate no more than one of Lipinski's rules.....35

Capítulo 2

Table 1. Computational predictions of chemical interactions between DNMT1 catalytic domain and selected propolis compounds.....62

Capítulo 3

Tabela 1. Sequências dos oligonucleotídeos iniciadores selecionados para análise da expressão gênica por RT-qPCR.....98

Tabela 2. Valores de IC₅₀ em μM para a linhagem HCT116 parental e as subpopulações expostas ao SN38.....100

Tabela 3. Proteínas diferencialmente expressas entre HCT116 e SP60.....115

Tabela 4. Proteínas diferencialmente expressas entre HCT116 e SP80.....	116
Tabela 5. Proteínas diferencialmente expressas entre SP60 e SP80.....	117

Lista de Abreviaturas

10-HDA	10-hydroxi-2-decenoic acid
10-HDAA	10-hydroxidecanoic acid
<i>ANP32A</i>	<i>Acidic nuclear phosphoprotein 32 family member A</i>
BET	Bromodomínios e domínios extra-terminais
BETi	Inibidores de bromodomínios e domínios extra-terminais
<i>BRAF</i>	<i>B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase</i>
CAR-T	Chimeric antigen receptor T cells
CRC	Câncer colorretal
DNMTs	DNA methyltransferases
Epi-drugs	Epigenetic drugs
<i>EZH2</i>	<i>Enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit</i>
FAP	Síndrome de polipose adenomatosa familiar
FDA	Food and Drug Administration
GAPDH	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase
GLOBOCAN	Global Observatory of Cancer
H4K16Ac	Acetilação da lisina 16 da histona H4
HATs	Histone acetyltransferases
<i>HDACs</i>	Histone deacetylases
HDMi	Inibidores de demetilases de histonas
HMTi	Inibidores de metiltransferases de histonas
HNPCC	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer
HR	Homologous recombination
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC50	Concentração inibitória mínima para 50% de morte celular
INHAT	Inhibitor of histone acetyltransferase complex
KDM/HDM	Histone lysine demethylases
KMT/HMT	Histone lysine methyltransferases
<i>KRAS</i>	<i>KRAS proto-oncogene, GTPase</i>
LncRNA	Long non-coding RNA
miRNA	Micro-RNA
<i>MLH1</i>	<i>mutL homolog 1</i>
MMR	Mismatch repair
<i>MSH2</i>	<i>mutS homolog 2</i>
PCR	Polymerase chain reaction
PDL-1	Programmed cell death ligand-1
piRNA	Piwi-interacting RNA

<i>PMS2</i>	<i>PMS1</i> homolog 2, mismatch repair system component
<i>PMS2P4</i>	<i>PMS1</i> homolog 2, mismatch repair system component pseudogene 4
PN	Produto natural
PTMs	Post-translational modifications
SN38	7-ethyl-10-hydroxycamptothecin
SN38-G	7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin-10-O-beta-Dglucuronide
TNM	Tumor, Node, Metastasis
TOP1	DNA topoisomerase I
TSA	Trichostatin A
<i>UGT1A1</i>	<i>UDP glucoronosiltransferase 1A1</i>

SUMÁRIO

PREÂMBULO	1
INTRODUÇÃO	3
PRODUTOS APÍCOLAS COMO POSSÍVEL FONTE DE COMPOSTOS TERAPÊUTICOS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER	3
TERAPIA EPIGENÉTICA DO CÂNCER	5
RESISTÊNCIA A QUIMIOTERAPIA	8
OBJETIVOS	11
GERAL	11
ESPECÍFICOS	11
<i>Objetivos específicos do Capítulo 1</i>	<i>11</i>
<i>Objetivos específicos do Capítulo 2</i>	<i>11</i>
<i>Objetivos específicos do Capítulo 3</i>	<i>12</i>
CAPÍTULO 1	13
CAPÍTULO 2	42
CAPÍTULO 3	85
INTRODUÇÃO	86
<i>Câncer colorretal</i>	<i>86</i>
<i>Mecanismo de ação do irinotecano</i>	<i>88</i>
MATERIAIS E MÉTODOS	90
<i>Linhagens celulares</i>	<i>90</i>
<i>Indução in vitro de resistência por pressão seletiva a doses crescentes de SN38 para seleção de subpopulações celulares</i>	<i>90</i>
<i>Construção da curva dose-resposta por meio de ensaio de viabilidade celular e determinação da IC₅₀ da HCT116 parental e duas subpopulações selecionadas</i>	<i>91</i>
<i>Ensaio de tempo de dobramento</i>	<i>92</i>
<i>Ensaio de clonogenicidade</i>	<i>93</i>
<i>Teste de migração celular in vitro (scratch assay/wound-healing assay)</i>	<i>93</i>
<i>Extração de proteínas</i>	<i>94</i>
<i>Proteômica global</i>	<i>95</i>
<i>Extração de RNA e síntese de cDNA</i>	<i>96</i>

<i>Análise de expressão gênica por RT-qPCR</i>	96
RESULTADOS E DISCUSSÃO	98
<i>Modelo de resistência induzida in vitro para seleção de subpopulações, resistentes ao SN38, derivadas da linhagem HCT116</i>	98
<i>Sensibilidade diferencial ao SN38 na linhagem HCT116-parental e nas subpopulações selecionadas</i>	99
<i>Investigação de habilidades de proliferação e migração celulares</i>	100
<i>Determinação do perfil de expressão proteica</i>	104
<i>Análise do nível de expressão dos genes codificadores de histonas comumente utilizados como alvos da terapia</i>	117
REFERÊNCIAS	119
CONCLUSÃO	161

Preâmbulo

Produtos naturais (PNs) são geralmente definidos como compostos químicos ou metabólitos secundários provenientes de organismos incluindo fungos, bactérias, animais marinhos e plantas (Bontempo; De Masi; Rigano, 2023). Os PNs têm sido utilizados para o tratamento de doenças humanas desde os primórdios da prática médica (Mayoka *et al.*, 2025). Em grande parte, esse fenômeno se deve à diversidade química dos PNs, que ultrapassa qualquer espaço químico criado por métodos de química sintética, o que consequentemente resulta em grande diversidade de funções bioativas e propriedades semelhante a drogas conhecidas, do inglês *druglike* (Davison; Brimble, 2019).

O auge da bioprospecção de produtos naturais na indústria farmacêutica ocorreu no período de 1970 a 1980, que resultou na aprovação de centenas de novas pequenas moléculas naturais, semissintéticas, análogas ou sintéticas baseadas em produtos naturais. Ao longo das últimas décadas, embora seu uso tradicional seja comum, o maior destaque se dá pelo uso como candidatos ou como *lead* de compostos para o desenho de novas drogas (Davison; Brimble, 2019; Koehn; Carter, 2005). Em 2024, 17 dos 200 fármacos mais vendidos nos Estados Unidos da América (USA) eram PNs ou seus derivados (Butler; La Clair, 2025). Nesse contexto, os PNs se mantêm relevantes tanto do ponto de vista econômico quanto terapêutico. Avanços recentes de biologia sintética, quimioinformática, análises guiadas por inteligência artificial (IA), genômica e química medicinal integram a biologia e química de maneira inédita e promissora para a identificação de compostos candidatos para o tratamento de doenças humanas (Butler; La Clair, 2025; Chen, Ya; Kirchmair, 2020; Mullooney *et al.*, 2023). Métodos computacionais e diferentes bancos de dados de PNs são grandes aliados do processo de descoberta de drogas baseadas de PNs. Estratégias *in silico* apoiam as decisões em pesquisa por meio da descoberta de candidatos, otimização e priorização de compostos para uso experimental (Chen, Ya; Kirchmair, 2020). Exemplos de sucesso na terapia epigenética ilustram esse processo: polifenóis de origem natural, como a epigallocatequina-3-galato (EGCG), flavonoides (como a quercetina), quinonas (como o ácido laico), licopeno e ácido boswélico, têm sido relatados como atuando como inibidores de DNMT (DNMTi) (Prachayasittikul *et al.*, 2017), e a Tricostatina A e a Romidepsina são inibidores de HDAC (HDACi) derivados de microrganismos (Salvador; Luesch, 2012a). De maneira congruente, o uso de ferramentas de bioinformática estrutural para a descoberta de fármacos epigenéticos vem sendo continuamente ampliado e aprimorado (Medina-Franco, 2016), bem como a descrição química de produtos naturais, dada a sua complexidade associada às suas fontes biológicas, à composição variável

e/ou a produtos resultantes de reações complexas, que podem incluir constituintes parcialmente desconhecidos (Salvito *et al.*, 2020).

Nosso grupo de pesquisa estabeleceu uma linha de pesquisa de novas drogas nos últimos anos (Assumpção *et al.*, 2020; France *et al.*, 2024) a partir do uso de evidências da literatura científica de efeitos biológicos de produtos apícolas para compreender se mecanismos epigenéticos podem ser responsáveis por efeitos biológicos e terapêuticos relatados. Como revisado por trabalhos importantes da literatura científica (Carlos-Reyes *et al.*, 2019; Cornara *et al.*, 2017a; Jasek *et al.*, 2019; Khan, Mohammad Imran *et al.*, 2018; Meeran; Ahmed; Tollefsbol, 2010; Ratovitski, 2017; Salvador; Luesch, 2012b; Shankar *et al.*, 2016; Shukla; Meeran; Katiyar, 2014), os fitoquímicos e alguns compostos da dieta são amplamente investigados devido à possível ação moduladora sobre enzimas da maquinaria epigenética, que estão envolvidas em processos celulares essenciais e também na origem e progressão do câncer. Nesse sentido, muitas propriedades biológicas têm sido identificadas em produtos de abelhas, os quais são utilizados como nutracêuticos, fármacos e ingredientes cosméticos (Cornara *et al.*, 2017a).

O presente trabalho apresenta uma visão crítica do uso de geleia real e própolis com enfoque na descoberta de novas drogas epigenéticas (*epi-drugs*) ou compreensão dos efeitos exercidos por compostos já conhecidos com foco terapêutico no câncer. Ademais, este trabalho propõe um modelo de estudos *in vitro* da resistência a quimioterapia utilizando células derivadas de câncer de cólon, de maneira que estratégias de quimiossensibilização e co-tratamento possam ser aplicadas para a reversão da resistência. O trabalho está organizado em três capítulos:

- Capítulo 1: investigação de inibidores de HDACs humanas entre os ácidos graxos derivados da geleia real, trabalho iniciado no mestrado e com experimentos concluídos durante o doutorado.
- Capítulo 2: revisão, análise e priorização de candidatos a *epi-drugs* na própolis com integração de ferramentas de bioinformática estrutural e quimioinformática.
- Capítulo 3: estabelecimento do modelo *in vitro* de resistência ao metabólito ativo do irinotecano, 7-etil-10-hidroxicamptotecina (SN38).

Introdução

Produtos apícolas como possível fonte de compostos terapêuticos para o tratamento do câncer

As abelhas são insetos himenópteros sociais, caracterizados pela produção e pelo armazenamento de mel, geleia real, própolis, veneno de abelha, pólen e cera de abelha (Bava *et al.*, 2024). Esses produtos podem beneficiar os seres humanos em diferentes aplicações promissoras, e algumas de suas propriedades biológicas e antitumorais já foram descritas na literatura (Santos-Buelga; González-Paramás, 2017).

A geleia real é um produto complexo que contém água, açúcares, proteínas e aminoácidos, lipídios e, em menores concentrações, inclui enzimas, vitaminas, compostos fenólicos e minerais (Cornara *et al.*, 2017a). Ela é secretada pelas glândulas salivares hipofaríngeas e mandibulares das abelhas operárias, responsáveis pela alimentação das larvas de *Apis mellifera*, que podem vir a se desenvolver como futuras rainhas ou operárias (Haydak, 1970). A nutrição das larvas controla a alternância de castas: embora algumas larvas fêmeas compartilhem o mesmo genoma, a quantidade e a duração da geleia real ofertada determinam o destino do desenvolvimento. As larvas que se tornarão rainhas recebem uma dieta rica em geleia real por um período mais prolongado, enquanto aquelas destinadas a se tornarem operárias recebem geleia real apenas nos primeiros dias e, em seguida, sua dieta é alterada para mel e outros compostos (Chittka; Chittka, 2010; Cridge *et al.*, 2015). Spannhof e colaboradores sugeriram que a regulação epigenética responsável pela plasticidade fenotípica associada ao fenótipo de rainha é, em parte, mediada pela atividade inibitória de HDAC (HDACi) do ácido (E)-10-hidróxi-2-decenóico, um ácido graxo encontrado exclusivamente na geleia real (detectado em concentração de até 5%) (Spannhoff *et al.*, 2011). O sequenciamento do genoma das abelhas melíferas demonstrou conservação das sequências de histonas e da maquinaria de modificação de cromatina em relação às humanas. Por exemplo, modificações pós-traducionais (PTMs) nas caudas de histonas e suas interações foram caracterizadas para as histonas H3.1, H3.3 e H4 em *Apis mellifera* (Dickman *et al.*, 2013), e as metiltransferases e desmetilases de histonas foram descritas (Gulati *et al.*, 2020). Além da modulação da alternância de castas (He, Xu Jiang *et al.*, 2017) também foram descritos, em abelhas melíferas, o envolvimento da acetilação de histonas na memória aversiva (Lockett *et al.*, 2014) e no comportamento (Yan, Hua *et al.*, 2014). Um artigo publicado mais recentemente indica que as concentrações de 10-HDA, zinco e potássio apresentam forte correlação com a diferenciação de castas, entre outros mecanismos de controle (Polsinelli; Yu, 2018), como microRNAs (Ashby *et al.*, 2016; Shi *et al.*, 2012; Zhu *et al.*, 2017) e a concentração de metionina (Chen, Wen-Feng *et al.*, 2020).

A geleia real tem sido utilizada desde a Antiguidade e, atualmente, é empregada nos setores farmacêutico e cosmético (Cornara *et al.*, 2017a). Embora não existam estruturas cristalográficas das HDACs de *Apis mellifera* em bases de dados públicas, o genoma da abelha codifica desacetilases de histonas semelhantes às enzimas humanas de classe I e classe II (Spannhoff *et al.*, 2011). Se o 10-HDA inibe HDACs de classe I e classe II em abelhas melíferas, bem como as HDACs recombinantes testadas por Spannhoff *et al.*, é razoável levantar a hipótese de que o 10-HDA possa inibir HDACs humanas de maneira semelhante. Ácidos carboxílicos constituem uma subclasse de HDACi e, embora apresente uma cadeia mais longa, o 10-HDA pode ser enquadrado nesse grupo, que inclui o ácido valpróico e o ácido butírico (Bertrand, 2010; Finnin *et al.*, 1999; Spannhoff *et al.*, 2011).

De forma interessante, a geleia real demonstrou efeitos bioativos em modelos *in vitro* utilizando células de carcinoma mamário humano (Bălan *et al.*, 2020; Cornara *et al.*, 2017a; Miyata *et al.*, 2020; Miyata; Sakai, 2018; Moutsatsou *et al.*, 2010; Nakaya *et al.*, 2007; Suzuki, Kazu-Michi *et al.*, 2008) e em um ensaio clínico publicado recentemente envolvendo carcinoma de células renais (Miyata *et al.*, 2020). Adicionalmente, perspectivas para a terapia epigenética do câncer têm emergido a partir de evidências de seu papel na regulação de desacetilases de histonas (Makino *et al.*, 2016; Polsinelli; Yu, 2018; Spannhoff *et al.*, 2011). Considerando o papel central das HDACs no câncer de mama, levantamos a hipótese de que o 10-HDA interaja com HDACs humanas e iniba sua atividade, configurando-se como um novo candidato a HDACi para terapia epigenética

Diferente da geleia real, a própolis é uma substância resinosa produzida pelas abelhas a partir de pólen e outros materiais derivados de plantas. As abelhas melíferas produzem a própolis ao misturar secreções salivares com exsudatos vegetais (resinas) coletados de diferentes partes das plantas, incluindo ramos, cascas, botões florais, folhas e caules (Bava *et al.*, 2024). A própolis tem sido amplamente utilizada por comunidades tradicionais desde a antiguidade, devido aos benefícios a ela atribuídos, tanto como suplemento alimentar quanto para fitoterapia para auxílio do tratamento de doenças humanas (Huang *et al.*, 2014a). A composição química da própolis difere de acordo com as fontes botânicas e localizações geográficas de cada colmeia (Belmehdi *et al.*, 2022a). A própolis geralmente é composta por resinas vegetais, cera de abelha, compostos orgânicos voláteis, pólen, entre outras substâncias orgânicas e inorgânicas. A maior classe de compostos são os ácidos alifáticos, ácidos aromáticos, flavonoides, terpenoides, carboidratos, aminoácidos, vitaminas e minerais (Kasote; Bankova; Viljoen, 2022a). A literatura recente que aborda a diversidade da composição química da própolis normalmente cita de 241 (Huang *et al.*, 2014a), 578 (Tran *et al.*, 2020a), 300 (Hossain *et al.*, 2022a) até 800-1000 entidades químicas únicas (Huang *et al.*, 2014a; Kasote; Bankova; Viljoen, 2022a; Šturm; Ulrih, 2020b).

Dada a importância comercial e ecológica das abelhas, nos últimos anos houve aumento exponencial das publicações científicas sobre as atividades biológicas da própolis e seus compostos derivados. Tais compostos podem ser utilizados para descoberta e desenvolvimento de novas drogas, servindo como arcabouço/esqueleto base para química medicinal (*scaffolds*) (Tran *et al.*, 2020a). Devido a sua complexidade e variabilidade da sua composição, usualmente a própolis é estudada a partir de seus extratos em solventes orgânicos, sendo o extrato etanólico o mais comum (Burdock, 1998a). Historicamente, ao longo da literatura científica, uma ampla gama de estudos demonstrou efeitos biológicos da própolis, sendo os mais comuns: atividade antioxidante, antimicrobiana, analgésica, anti-inflamatória, antidiabética, antidepressiva, antiviral e anticâncer, tanto *in vitro* quanto *in vivo* (Hossain *et al.*, 2022a). Em contrapartida, abelhas e seus produtos são diretamente afetados por mudanças ambientais e ações antrópicas (Ribeiro Pereira; Barchuk; do Valle Teixeira, 2009a), o que contribui com a dificuldade de predição da composição química específica (característica) da própolis (uma espécie de “assinatura química”), uma vez que há considerável flutuação no perfil químico quando consideradas as fontes botânicas (Bankova, Vassya, 2005a).

Entretanto, a maior parte dos estudos não atribui tais propriedades a um único componente da própolis. Fitoquímicos e formulações herbais são consideradas alternativas para o tratamento da resistência no câncer de cólon, pois apresentam efeito antitumoral em modelos xenográficos derivados de pacientes em camundongos (Telang, 2022), enquanto em linhagens celulares *in vitro*, polifenóis apresentam seletividade de ação antiproliferativos e pró-apoptóticos quando comparado com linhagem não tumorigênica (Telang, 2022). Nesse contexto, nosso grupo de pesquisa demonstrou efeito hipometilante locus-específico, associado a efeito citotóxico em linhagem derivada de câncer de mama triplo negativo (TNBC) (Assumpção *et al.*, 2020). O presente estudo tem como objetivo organizar de maneira crítica estratégia de revisão, análise e priorização de compostos derivados da geleia real e da própolis para compreender a diversidade molecular e investigar possíveis compostos moduladores da maquinaria epigenética com foco em aplicações futuras para contribuir com o tratamento, prevenção e reverter a resistência a quimioterapia.

Terapia epigenética do câncer

O termo câncer caracteriza um conjunto de doenças heterogêneas e complexas resultantes do acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas (Dawson; Kouzarides, 2012a; Yu *et al.*, 2024a). A tumorigênese consiste em um processo de múltiplas etapas de aquisição de alterações que, coletivamente, promovem o crescimento tumoral. Didaticamente, o conjunto de características

consideradas como capacidades ou habilidades tumorais constituem as *Hallmarks* do câncer (Hanahan; Weinberg, 2000).

As características facilitadoras ou ativadoras são classificadas à parte devido ao seu papel no favorecimento da evolução tumoral, proporcionando terreno fértil para a diversificação clonal em subpopulações celulares com heterogeneidade genética e epigenética (Chen, Xuelan *et al.*, 2024; Laisné; Lupien; Vallot, 2024). A instabilidade genômica pode ser agravada por fatores ambientais carcinogênicos e mudanças metabólicas intrinsecamente relacionadas ao comportamento tumoral (Pavlova; Zhu; Thompson, 2022; Vaz *et al.*, 2017). Durante o processo de carcinogênese, protooncogenes relacionados a sinais de sobrevivência, proliferação, escape de controles citostáticos e atenuação da apoptose sofrem mutações dominantes de ganho de função (Hanahan; Weinberg, 2000, 2011a). De maneira complementar, ocorrem mutações de perda de função em genes supressores tumorais (*gatekeepers* / *caretakers*) (Kinzler; Vogelstein, 1997). Como consequência, mutações condutoras (*driver mutations*) e as alterações bioquímicas da cromatina contribuem igualmente para o processo de carcinogênese, incluindo a origem e progressão para fenótipos invasivo e metastático (Esteller, 2008).

Os mecanismos epigenéticos coordenam a regulação e as adaptações estruturais de regiões cromossômicas para registrar, sinalizar ou perpetuar diferentes estados de atividade (Bird, 2007). De maneira congruente, a epigenética engloba as modificações mitoticamente e meioticamente herdáveis que não envolvem mudanças na sequência de DNA (Russo, V E A (Vincenzo E A.); Martienssen; Riggs, 1996). Tais modificações têm caráter reversível, dadas as atividades de enzimas efectoras, didaticamente divididas entre *writers*, *readers* e *erasers*, responsáveis pela adição, identificação e remoção de marcas epigenéticas, respectivamente (Cheng *et al.*, 2019). Os mecanismos epigenéticos clássicos incluem a metilação do DNA, as modificações pós-traducionais em histonas e o remodelamento de nucleossomos (Jones; Baylin, 2007), embora evidências mais recentes adicionem RNAs não codificantes como lncRNAs, piRNAs e, indiretamente, os miRNAs (Brennecke *et al.*, 2008; Fabbri *et al.*, 2007; Lujambio *et al.*, 2007; Spitale; Tsai; Chang, 2011).

A regulação dinâmica das modificações da cromatina é essencial para a coordenação apropriada da expressão gênica (Valencia; Kadoch, 2019). Dessa forma, a desregulação dos mecanismos epigenéticos pode causar padrões anormais de metilação do DNA e de configurações da cromatina, ambos críticos para o início e progressão do câncer. (Tsai; Baylin, 2011). Historicamente, a metilação de DNA é o mecanismo mais frequentemente estudado, principalmente devido ao fenômeno contrastante de que geralmente os tumores apresentam considerável perda global da metilação nas citosinas (5-metilcitosina) no contexto genômico, com discretas regiões de hipermetilação, ao passo que

hipometilação é encontrada em DNA repetitivo e elementos transponíveis (Nishiyama; Nakanishi, 2021). Por outro lado, hipermetilação ocorre em ilhas CpG localizadas nos promotores de genes supressores tumorais, causando repressão da expressão gênica (Esteller, 2006). Tal processo pode conferir um segundo evento de inativação de genes supressores tumorais (Issa, 2022; Kane *et al.*, 1997), considerando a hipótese de dois *hits* de Knudson, com a perda de heterozigose necessária para a perda de função de genes de reparo de danos no DNA e de controle do ciclo celular (Knudson, 1993, 1971). Em conjunto, as alterações epigenéticas contribuem para a aquisição de marcas características (*hallmarks*) de plasticidade fenotípica, o que fez com que a reprogramação epigenética independente de mutações tenha emergido como uma das recentes *hallmarks* propriamente ditas do câncer, que contribui com a heterogeneidade transcriptômica dos tumores (Hanahan, 2022a; Swanton *et al.*, 2024a).

Nesse contexto, considerando a reversibilidade das marcas epigenéticas, a terapia epigenética (uso de drogas moduladoras da maquinaria epigenética, *epi-drugs*) emergiu como uma opção terapêutica de doenças humanas, como o câncer (Egger *et al.*, 2004). As *epi-drugs*, definidas como “pequenas moléculas que geralmente interferem com a atividade de proteínas epigenéticas ou que interferem em alvos do epigenoma”, têm sido desenvolvidas para inibição de enzimas da maquinaria epigenética (Cossío; Esteller; Berdasco, 2020). Atualmente, diversos ensaios clínicos estão sendo conduzidos para investigação da combinação de *epi-drugs* de primeira, segunda e terceira geração com outras modalidades terapêuticas (Morel *et al.*, 2019). Os principais tipos de moléculas utilizadas nesses ensaios clínicos são os inibidores de DNA metiltransferases (DNMTi), inibidores de desacetilases de histonas (HDACi), inibidores de bromodomínios e domínios extra-terminais (BETi), inibidores de metiltransferases de histonas (HMTi) e inibidores de demetilases de histonas (HDMi) (Morel *et al.*, 2019). A agência regulatória estadunidense *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou 5-azacitidina e 5-aza-2'-desoxicitidina/decitabina (DNMTi); ácido hidroxâmico suberoilânilida, romidepsina, belinostate e panobinostate (HDACi), tazemetostate (HMTi), e tranilcipromina (HDMi) (Feehley *et al.*, 2023) para uso clínico em humanos.

A estratégia de modificar o epigenoma de células tumorais revolucionou o tratamento de tumores hematológicos (Costa *et al.*, 2023). Adicionalmente, as *epi-drugs* modulam a interação entre o tumor e o sistema imunológico do paciente (Xu, Yang *et al.*, 2022), podendo reativar genes anteriormente silenciados, tais como o regulador de *checkpoint* imunológico PD-L1 e outros mediadores de imunossupressão no câncer (Zwergel; Fioravanti; Mai, 2023). A terapia epigenética pode aumentar a imunogenicidade dos tumores (Jones *et al.*, 2019) e os efeitos pró-apoptóticos (Terranova-Barberio; Thomas; Munster, 2016). Combinações entre *epi-drugs* e agentes imunomodulatórios são conhecidas

como epi-imunoterapia (*epi-immunotherapy*) (Xu, Yang *et al.*, 2022), que tem apresentado bons resultados em ensaios clínicos (Wang, Chunmeng *et al.*, 2023), sendo promissores para tumores hematológicos e sólidos (Mazzone *et al.*, 2017). Na abordagem de medicina de precisão, alterações específicas de células tronco tumorais foram alvos terapêuticos importantes que se beneficiaram da combinação de *epi-drugs* com CAR-T (Veschi; Turdo; Stassi, 2023). Apesar do sucesso preliminar, as *epi-drugs* apresentam limitações relacionadas a toxicidade e efeitos indesejados (secundários) causados por modificações globais e locais que ocorrem na conformação da cromatina, podendo modular múltiplas vias biológicas (Cossío; Esteller; Berdasco, 2020).

Resistência a quimioterapia

A resistência a quimioterapia é um dos principais fatores limitantes para o tratamento de pacientes com câncer (Vasan; Baselga; Hyman, 2019), sendo classificada como resistência primária (não há resistência-cruzada com outras drogas) ou resistência a múltiplas drogas (resistência a múltiplas drogas com diversas estruturas e mecanismos de ação diferentes) (Liu *et al.*, 2021). A resistência pode ser intrínseca ou adquirida. A resistência intrínseca envolve mecanismos pré-existentes e independentes da administração da droga. A resistência adquirida se refere a redução do potencial terapêutico de determinada droga após repetidas administrações. Tal processo pode ser induzido por ativações de protooncogenes secundários, modificações nos alvos do quimioterápico que reduzam o seu reconhecimento e também modificações no microambiente tumoral, por exemplo (Emran *et al.*, 2022). A heterogeneidade intra e inter-tumoral em um contexto de instabilidade genômica tornam propício o desenvolvimento de resistência (Vasan; Baselga; Hyman, 2019), sendo estimadas 90% das falhas no tratamento do câncer associadas a resistência e ao desenvolvimento de metástases (Longley; Johnston, 2005). Do ponto de vista molecular, os mecanismos mais frequentes de resistência são: alterações no influxo e efluxo da droga do ambiente intracelular, metabolização e inativação da droga, modificações na expressão e mutações no alvo, alterações na proficiência da maquinaria de reparo a danos no DNA, alterações no ciclo celular que envolvem a parada (*cycle arrest*) e apoptose, e promoção de fatores de proliferação (Longley; Johnston, 2005).

A heterogeneidade genética, epigenética e transcriptômica dentre diferentes tipos de cânceres é amplamente discutida na literatura, embora a evolução tumoral que está correlacionada à resistência a terapias é frequentemente enxergada do ponto de vista genético (Marine; Dawson; Dawson, 2020). Notavelmente, mutações em genes codificadores de proteínas da maquinaria epigenética conferem

possibilidade de adaptação rápida às pressões ambientais (Dawson, 2017). A seleção de mutações adquiridas ao acaso modifica a composição clonal ao longo do tempo. Nesse sentido, restringir tal plasticidade é a tarefa de maior complexidade, pois contextos celulares e moleculares que poderiam se beneficiar de terapia epigenética para prevenir a trans diferenciação celular ainda não foram completamente estabelecidos (Marine; Dawson; Dawson, 2020). Mecanismos de evolução adaptativa darwiniana e não-darwiniana podem ser ativados logo após o início da quimioterapia, favorecendo o surgimento de um reservatório de células tolerantes (DTP – *drug tolerant persister*), das quais subpopulações resistentes podem evoluir (Vendramin; Litchfield; Swanton, 2021). Entretanto, a persistência de tais células não se deve a presença de variantes genéticas, mas sim de alterações não genéticas associadas à reduzida capacidade de proliferação (Shen, Shensi; Vagner; Robert, 2020). Tal característica pode resultar de mecanismos preexistentes ou induzidos de reprogramação epigenética, regulação transcricional ou interações com o microambiente tumoral (Shen, Shensi; Vagner; Robert, 2020). Fenômeno semelhante foi observado pelo estudo de Russo e colaboradores, em modelo *in vitro* de câncer colorretal, em que foi detectado que as células tolerantes a terapias-alvo temporariamente reduziram a expressão de genes de reparo de mal pareamento de bases (MMR) e de recombinação homóloga (HR), favorecendo a ação de polimerases propensas a erros, um mecanismo de resposta adaptativa para barrar a ação dos inibidores de BRAF e EGFR (Russo, Mariangela *et al.*, 2019). Nesse sentido, estratégias terapêuticas que possam eliminar estratégias adaptativas poderiam prevenir o surgimento de DTP.

Alguns autores consideram a maquinaria epigenética um regulador chave na formação e manutenção da persistência/tolerância (Marsolier *et al.*, 2022; Russo, Mariangela *et al.*, 2024; Wang, Pengliang; Ke; Ma, 2024). Evidências apontam que populações DTP de linhagens derivadas de melanoma, câncer de cólon, e câncer de pulmão demonstram hipersensibilidade ao TSA, inibidor de desacetilases de histonas (HDACi) (Sharma *et al.*, 2010). O tratamento com 5-fluoroacil em linhagens derivadas de câncer de mama triplo negativo induziu o surgimento de células DTP, fenótipo cujos genes associados eram regulados pela marca H3K27me3. Com inibição de EZH2, a expressão dos genes foi reativada, induzindo fenótipo semelhante a DTP, sugerindo que sua programação para resistência estava silenciada por essa marca anteriormente à exposição pelo quimioterápico (Marsolier *et al.*, 2022). A inibição de KDM5 ou knockdown de KDM6A ou KDM6B provou ser efetiva em reduzir a fração de DTP em modelos de glioblastoma (Banelli *et al.*, 2015), câncer de mama e de pulmão (Vinogradova *et al.*, 2016). A preservação da memória epigenética das alterações adquiridas no processo de tolerância de forma herdada, mesmo após a transição para um estado de sensibilidade, cria um caminho para evolução de subclones resistentes, pois com a reexposição ao quimioterápico ao longo do tempo, o

processo de persistência pode se tornar irreversível (He, Jun *et al.*, 2024). De maneira congruente, uma revisão da literatura recente sugere que a resistência a quimioterapia tenha contribuições da ação aberrante de mecanismos epigenéticos que culminam em desregulação de genes supressores tumorais e oncogenes, reprogramação metabólica, proliferação celular ilimitada e resistência a morte celular (Song *et al.*, 2025).

Notavelmente, alguns estudos obtiveram sucesso em quimiosensibilizar células de câncer a quimioterápicos por meio do emprego de DNMTi (Clozel *et al.*, 2013), KMTi (Li, Yimin *et al.*, 2022) e HDACi (Roca *et al.*, 2022). Além de auxiliar na superação da resistência, as *epi-drugs* podem ser utilizadas para *epigenetic priming* (livremente traduzido como preparo, iniciação ou pré-ativação), com objetivo de “preparar”, “iniciar” ou “pré-ativar” o tumor anteriormente ao tratamento com outras drogas (quimioterápicos, terapias-alvo específicas, dentre outras possibilidades). O *priming* epigenético tem sido utilizado com diferentes estratégias metodológicas em estudos pré-clínicos (Fraunhofer *et al.*, 2023) e em ensaios clínicos de fase I e II com pacientes de melanoma (Xia, Chang *et al.*, 2014), câncer gastroesofágico (Schneider, Bryan J *et al.*, 2017), câncer de ovário (Chen, Siqi *et al.*, 2022) e colorretal (Murphy *et al.*, 2016).

Entretanto, não está bem estabelecido na literatura quais contextos específicos se beneficiariam da terapia epigenética do ponto de vista molecular, considerando o *crosstalk* entre múltiplos mecanismos de regulação epigenética da expressão gênica (Dawson; Kouzarides, 2012a). Adicionalmente, há frequentes casos de descontinuidade devido à alta toxicidade e inespecificidade. Produtos de origem natural têm sido fonte de investigação para compostos bioativos com capacidade de modulação epigenética que poderiam ser explorados nesse contexto (Irshad; Husain, 2021a; Mann, 2002). Levando em consideração o problema do tratamento de pacientes com doença avançada e resistente à quimioterapia e, por outro lado, a existência de produtos de origem natural que podem servir como fontes de compostos alternativos às drogas existentes, o presente estudo tem objetivo de contribuir com o descobrimento de compostos que possam ser futuros candidatos a *epi-drugs*.

foi calculada pelo quociente da área da largura do *wound* a 0h menos a área da largura do *wound* a 24, 48 ou 72h pela largura do *wound* a 0h, sendo esse resultado multiplicado por 100 (Almeida *et al.*, 2019). Os cálculos estatísticos foram realizados utilizando o software GraphPad Prisma versão 10.1.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA, EUA), com teste de ANOVA (análise de variância), seguido pelo teste de Dunnett para comparações múltiplas, sendo considerado significativo, valores de $p < 0,05$.

Extração de proteínas

Foram obtidos *pellets* contendo aproximadamente 3×10^6 células da linhagem HCT116 parental e suas subpopulações HCT116-SP60 e HCT116-SP80, após lavagens com PBS 1X (Gibco, ThermoFisher, Carlsbad, CA, EUA). Estes, foram armazenados em freezer -80°C . O extrato celular foi obtido após lise em tampão livre de detergentes, contendo 8 M de ureia, 75 mM de NaCl, 50mM de Tris-HCl pH 8.2, 50 U/mL de benzonase, 2 mM de MgCl_2 e cOmplete™, EDTA-free Protease Inhibitor Cocktail (Roche Life Science, Indianapolis, IN, USA) de acordo com a literatura (Caetano *et al.*, 2023; van der Plas-Duivesteyn *et al.*, 2014), (100μL para cada 1×10^6 células), sonificados por cinco ciclos de amplitude 20% por 1min, com intervalos de 30s com o Vibra-Cell™ VCX 750 (Sonics & Materials Inc., Newtown, CT, USA). Em seguida, o extrato foi incubado a 4°C por 30min e centrifugado a $16000 \times g$ por 30min a 4°C . O sobrenadante foi coletado e quantificado utilizando o kit Bio-Rad Protein Assay e o Quick Start Bovine Serum Albumin Standard Set (Bio-Rad, Hercules, CA, EUA) seguindo instruções do fabricante e armazenado a -80°C . A verificação de integridade das proteínas foi realizada por meio de géis de poliacrilamida a 6% e 12%. As amostras de proteínas (50μg) foram diluídas em tampão de 50mM de bicarbonato de amônia (AmBic, NH_4HCO_3 ; Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA), 0.2% (m/v) RapiGest SF (Waters™, Milford, MA, USA), e incubadas por 60min a 37°C . Em seguida, 100mM de Ditioneitol (DTT, 2.5μL; Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) e 300mM 2-iodoacetamida (IAA, 2.5μL; Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) foram adicionados às amostras. Foi realizada incubação a temperatura ambiente por 30min. As amostras foram digeridas com tripsina *Sequencing Grade Modified* (0.1 μg/μL, Promega) por 16h a 37°C . Após digestão, as reações foram acidificadas com ácido trifluoroacético 5% (TFA, v/v) e incubadas por 90min a 37°C para interromper a proteólise. As amostras foram centrifugadas a $16000 \times g$ por 30min a 4°C para remoção de debris insolúveis. O sobrenadante contendo peptídeos solúveis foi coletado e secado utilizando Vacufuge® *Concentrator Plus* (Eppendorf, Hamburg, HH, Germany). De acordo com as instruções do fabricante, a remoção

de sais, purificação e concentração foi realizada utilizando colunas Pierce™ C18 *Spin* (ThermoFisher, Carlsbad, CA, EUA).

Proteômica global

A proteômica global foi realizada utilizando abordagem de cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas sequencial (LC-MS/MS) no Laboratório de Proteômica no Instituto de Biotecnologia da UNESP (IBTEC). A espectrometria de massas (MS) foi realizada para identificação e quantificação das proteínas diferencialmente expressas entre as linhagens HCT116 parental e suas subpopulações HCT116-SP60 e HCT116-SP80. Os peptídeos obtidos foram aplicados em solução de peptídeos de 1µg para MS, seguida de sequenciamento por meio de cromatografia líquida consistindo no sistema UltiMate 3000 LC de nanocromatografia líquida (LC Packings DIONEX, Sunnyvale, CA, USA) acoplado ao espectômetro de massas Q-Exactive™ Hybrid Quadrupole-Orbitrap (ThermoFisher, Carlsbad, CA, EUA). A LC-MS/MS foi conduzida de acordo com parâmetros previamente estabelecidos e publicados: fonte de íons *nanospray* (PicoChip, Model 1PCH-550, 75µm ReproSil Pur C18 3µm; New Objective, MA, USA) com pré-concentração em 2cm Acclaim PepMap 100 trap (75µm ID, C18 3µm; ThermoFisher, Carlsbad, CA, EUA). O gradiente consistiu em 2–40% de fase móvel B (0.1% ácido fórmico em acetonitrila; fase A: 0.1% ácido fórmico em água) por 2h, seguida de uma lavagem da coluna de 10min a 80% da fase móvel B e reequilíbrio de coluna durante 10min a 2% da fase móvel B com acetonitrila a um fluxo constante de 300 nl/min. Foi utilizada aquisição dependente de dados para obtenção dos espectros de 200 to 2000 m/z sob uma resolução de 70000 and 100ms de tempo de injeção. Para a fragmentação dos peptídeos, a energia de colisão foi normalizada para 30, a resolução de 17500, janela de isolamento de 1.2 m/z com 100ms de tempo de injeção, 45s de tempo dinâmico de exclusão e cargas +2, +3 e +4 (Prospero *et al.*, 2021). As proteínas expressas foram identificadas utilizando o *software* PatternLab 4.0.0.84 (Carvalho *et al.*, 2016), utilizando o proteoma de *Homo Sapiens* como referência (UniProt ID: UP000005640) (Bateman *et al.*, 2023). A tolerância de massa de fragmentos foi 40ppm com correção de falso positivo (*false discovery rate* – FDR) de $\leq 1\%$. As proteínas detectadas foram submetidas a análise de parcimônia e a quantificação por meio do cromatograma de íons extraídos (*extracted-ion chromatogram* – XIC) foi processada utilizando a ferramenta MetaboAnalyst (www.metaboanalyst.ca) (Xia, Jianguo; Wishart, 2011). A qualidade dos dados brutos foi verificada por meio do software RawVegetable (Kurt *et al.*,

2020). A visualização e detecção de vias biológicas relevantes foi realizada utilizando a plataforma de dados *web String* (Szklarczyk *et al.*, 2023) utilizando o valor de *kmeans igaul a 3* para clusterização.

Extração de RNA e síntese de cDNA

O RNA total foi obtido das linhagens celulares HCT116 parental, HCT116-SP60 e HCT116-SP80 utilizando-se o *AllPrep DNA/RNA/miRNA Universal kit* (Qiagen, Hilden, Alemanha), conforme as instruções do fabricante, sendo, por fim, o RNA eluído em 40 µL de água *RNase-free*. A concentração e pureza das amostras de RNA foram determinadas por meio do espectrofotômetro NanoDrop ND-1000 (ThermoFisher, Carlsbad, CA, EUA). O RNA extraído foi submetido a tratamento com *DNase I Amplification Grade* (Invitrogen, ThermoFisher, Carlsbad, CA, EUA) e em seguida foi realizada síntese do DNA complementar (cDNA) com *primers* randômicos, utilizando *SuperScript II Reverse Transcriptase* (Invitrogen, ThermoFisher, Carlsbad, CA, EUA), segundo recomendações do fabricante, em um volume final de 20µL.

Análise de expressão gênica por RT-qPCR

Os experimentos de RT-qPCR (*reverse-transcriptase quantitative PCR*) para análise da expressão dos genes *HDAC1*, *HDAC2*, *HDAC3*, *HDAC8*, *EZH2* e do controle endógeno escolhido (*GAPDH*) foram efetuados a partir da confecção de curvas para determinação da eficiência de amplificação. As reações foram realizadas no equipamento *StepOne Real-Time PCR System* (Applied Biosystems®, ThermoFisher, Carlsbad, CA, EUA), no volume final de 10 µL, contendo 100 ng de cDNA, 2X GoTaq qPCR Master Mix (Promega, Madison, WI, USA), 50nM de cada oligonucleotídeo iniciador (Exxtend, Paulínia, SP, Brasil) e água livre de nucleases. Os níveis de expressão foram normalizados utilizando o gene *GAPDH* como controle endógeno, o qual foi selecionado experimentalmente entre as amostras avaliadas. As reações foram realizadas em triplicatas nas seguintes condições: 1 ciclo a 95°C durante 10 minutos, seguido por 40 ciclos de desnaturação a 95°C por 15s, anelamento dos *primers* combinado à extensão a 60°C por 1 minuto e uma etapa para a formação da curva de dissociação (*melting*) de 60°C a 95°C com aumento gradual em incrementos de 0.3°C/s. A expressão relativa foi calculada pelo método do Ct comparativo $2^{-\Delta\Delta Ct}$ (Livak; Schmittgen, 2001), utilizando-se como

calibrador a expressão da linhagem parental. A quantificação de Ct médio foi calculada pelo uso do *software* StepOne™ Software v2.3, próprio do equipamento. Para as análises estatísticas dos resultados, os dados obtidos foram submetidos ao teste ANOVA (análise de variância), seguido pelo teste de Dunnett para comparações múltiplas, sendo considerado significativo, valores de $p < 0,05$. A construção dos gráficos e as análises estatísticas foram realizadas no *software* GraphPad Prisma versão 10.1.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA, EUA). A sequência dos oligonucleotídeos iniciadores (*primers*) utilizados está informada na **Tabela 1**.

Tabela 1. Sequências dos oligonucleotídeos iniciadores selecionados para análise da expressão gênica por RT-qPCR

Gene	Sequências de Oligonucleotídeos (5'- 3')	ID do transcrito	Tamanho do Amplicon (bp)
<i>HDAC1</i> ^(a)	CCAGTATTCGATGGCCTGTT (F) GATGTCCGCTCTGCTGCTTAT (R)	NM_004964	93
<i>HDAC2</i> ^(a)	GCTACTACTACGACGGTGATATTG (F) GTTATGGGTCATGCGGATTCTA (R)	NM_001527	86
<i>HDAC3</i> ^(a)	GACGGTGTCCTTCCACAAATA (F) GGCACGTTTCAGACAGTAGTAG (R)	NM_003883	102
<i>HDAC8</i> ^(a)	CCTTCCACACTGATGCTTATCT (F) GCAGTCATAACCTAGCCCATATT (R)	NM_018486	101
<i>EZH2</i> ^(b)	TCAGACGAGCTGATGAAGTAAAG (F) ATCCTTCGCTGTTTCCATTCT (R)	NM_002046	100
<i>GAPDH</i> ^(b)	CAGGTGGTCTCCTCTGACTTCAA (F) TGTTGCTGTAGCCAAATTCGTT (R)	NM_004456.5	130
Sequência dos oligonucleotídeos iniciadores foi desenhada utilizando as seguintes ferramentas: (a) PrimerQuest™ Tool software, IDT, Coralville, Iowa, USA (www.idtdna.com/SciTools) (b) The Primer Express® Software v3.0 (ThermoFisher, Carlsbad, CA, EUA)			

Resultados e discussão

Modelo de resistência induzida *in vitro* para seleção de subpopulações, resistentes ao SN38, derivadas da linhagem HCT116

O processo de indução de resistência, baseado na estratégia de exposição contínua com aumentos gradativos da concentração de SN38, foi conduzida durante o período de 267 dias. Subpopulações adaptadas a cada concentração utilizada fora criopreservadas, sendo que para o presente trabalho, até foram selecionadas as subpopulações expostas a 60nM e 80nM de SN38, nomeadas de HCT116-SP60 e HCT116-SP80, respectivamente (ou simplesmente referidas neste texto como SP60 e SP80). Ao longo da exposição e, especificamente nestas concentrações, foi observada sutil mudança morfológica (**Figura 3**). Ao longo da exposição, as subpopulações celulares frequentemente formavam sincícios, com limites celulares pouco evidentes, formavam aglomerados com crescimento sobreposto e se soltavam espontaneamente do frasco ocasionalmente (*loose-adherent*). Adicionalmente, as subpopulações expostas ao SN38 apresentavam vacúolos como parte da resposta citotóxica da droga, semelhante ao que já foi relatado na literatura, com microscopia eletrônica de transmissão, em que vacúolos gerados pelo aparelho de Golgi estão relacionados ao surgimento de resistência em células de câncer de cólon tratadas com irinotecano (Li, Yangkun *et al.*, 2024).

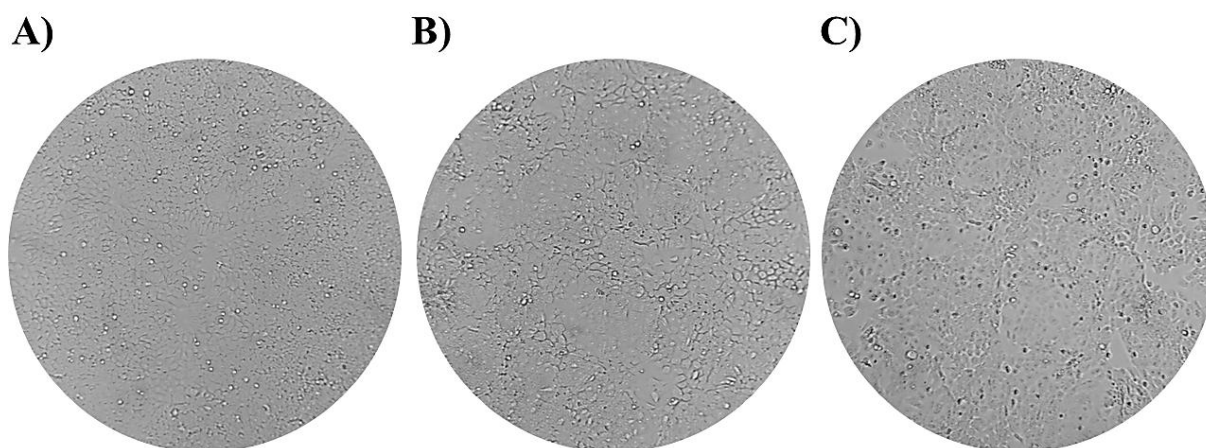


Figura 3. Fotografias ao microscópio invertido, em aumento de 100X. **A)** HCT116 parental, **B)** SP60 e **C)** SP80.

Sensibilidade diferencial ao SN38 na linhagem HCT116-parental e nas subpopulações selecionadas

A curva de dose-resposta foi realizada por meio do uso do ensaio de viabilidade celular, com objetivo de verificar se as subpopulações SP60 e SP80 apresentam resistência ao SN38 (**Figura 6**). Os valores obtidos para a IC_{50} após um tempo de exposição após 24, 48 e 72h encontram-se na **Tabela 2**. Nota-se que, após 72 horas de exposição, as diferentes populações selecionadas não difere em relação às células parentais.

Tabela 2. Valores de IC_{50} em nM para a linhagem HCT116 parental e as subpopulações expostas ao SN38.

	HCT116	SP60	SP80
24h	171.1	103.0	242.6
48h	74.09	183.8	166.5
72h	158.0	163.7	174.6

De acordo com a literatura, o tempo de meia-vida do SN38 pode variar de 10h a 19h, aproximadamente (Chabot *et al.*, 1995; Fan *et al.*, 2017). Nesse sentido, após 48h menos de um quarto da concentração inicial de dose seria detectada, sendo esperada perda do efeito citotóxico com 72h. Nossos dados mostram que, doses superiores a 0.2 μ M de SN38 provocaram acentuada morte celular, e que o tempo de 48h é o tempo ideal para que seja garantida a cobertura de um ciclo celular completo. Estudos publicados previamente na literatura indicam valores de IC_{50} para HCT116 que variam de 1.9 nM (Candeil *et al.*, 2004b) e 50nM (Jensen *et al.*, 2015b) até de 3.8 μ M (Torigoe *et al.*, 2009) e 5 μ M (Harrison *et al.*, 2011). Notavelmente, as variações podem ser explicadas pelas diferenças de padronização no cultivo da linhagem em diferentes condições, técnicas empregadas, forma de análise e tempo de incubação. No presente contexto, a linhagem resistente apresenta o dobro do valor da linhagem sensível.

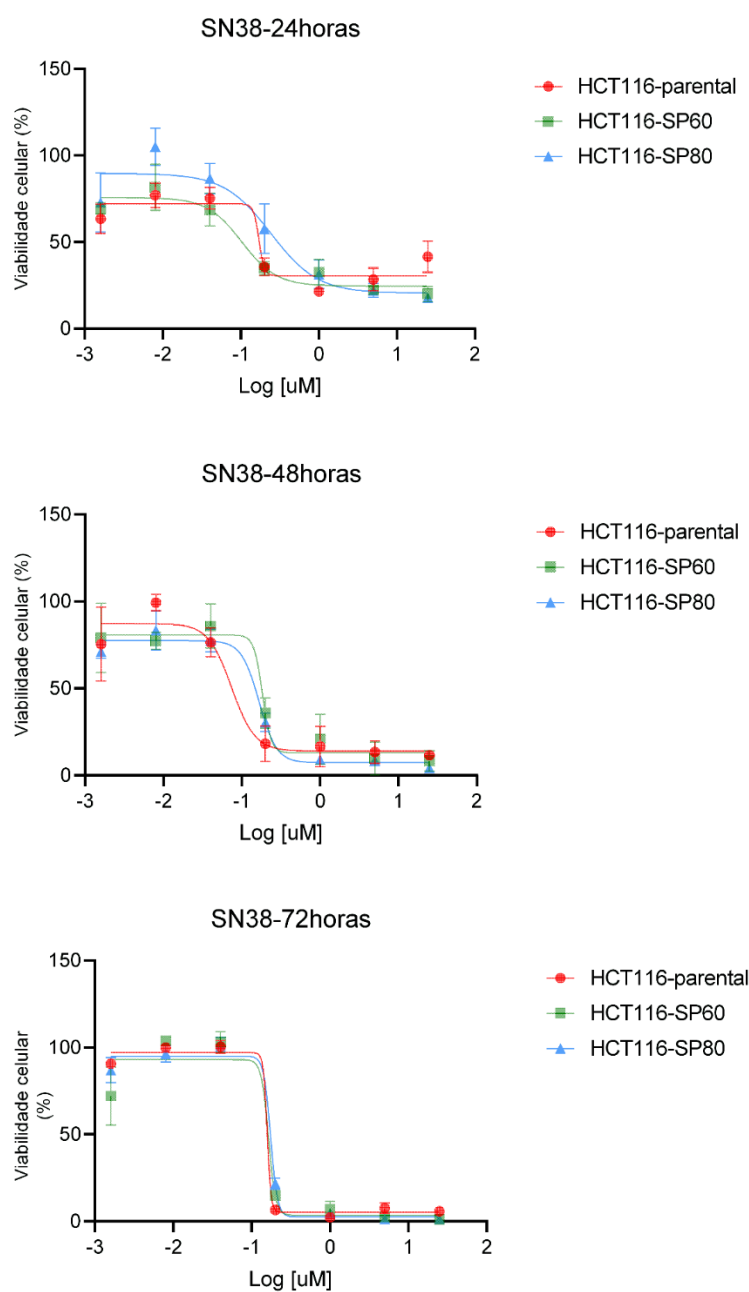


Figura 4. Curvas de dose-resposta com tempos de exposição de 24h, 48h e 72h em HCT116, SP60 e SP80.

Investigação de habilidades de proliferação e migração celulares

A taxa de proliferação celular para a linhagem HCT116 parental e suas subpopulações derivadas foi determinada por meio da redução pela metade do corante fluorescente CFSE ao longo dos ciclos e divisão celular, utilizando citometria de fluxo (**Figura 4**). Os valores

absolutos de fluorescência foram utilizados para o cálculo da regressão linear (equação da reta) e predição do tempo de dobramento celular. A HCT116 teve tempo de dobramento de 19.95 h, a SP60 de 28.94h e a SP80 de 21.20h, com valores de R de 0.958, 0.871 e 0.986, respectivamente. Tais valores indicam que a subpopulação SP80 que foi previamente exposta ao SN38 em maiores concentrações tem sutil atraso para completar o ciclo celular. Considerando que a equação de reta não atingiu valor de R esperado, o valor de tempo de dobramento para SP60 deve ser interpretado com cautela. Os tempos de 19.95 h e 21.20 h detectados no presente trabalho são semelhantes aos tempos de aproximadamente 17h e 22h encontrados na literatura para as linhagens HCT116 sensível e resistente, respectivamente (Jensen *et al.*, 2015b).

Atrasos no ciclo celular também foram observados em outros trabalhos que induziram resistência em linhagens derivadas de câncer colorretal, sendo atribuídos a um provável atraso em G2 (Gongora *et al.*, 2011; Hassan *et al.*, 2022; Petitprez *et al.*, 2013). O atraso em G2 está diretamente relacionado ao atraso das forquilha de replicação em decorrência do mecanismo de ação do SN38, com inibição da TOP1, formação quebras duplas na fita de DNA, indução da parada da forquilha de replicação e ativação de mecanismos de controle do ciclo celular (Xu, Y; Villalona-Calero, 2002).

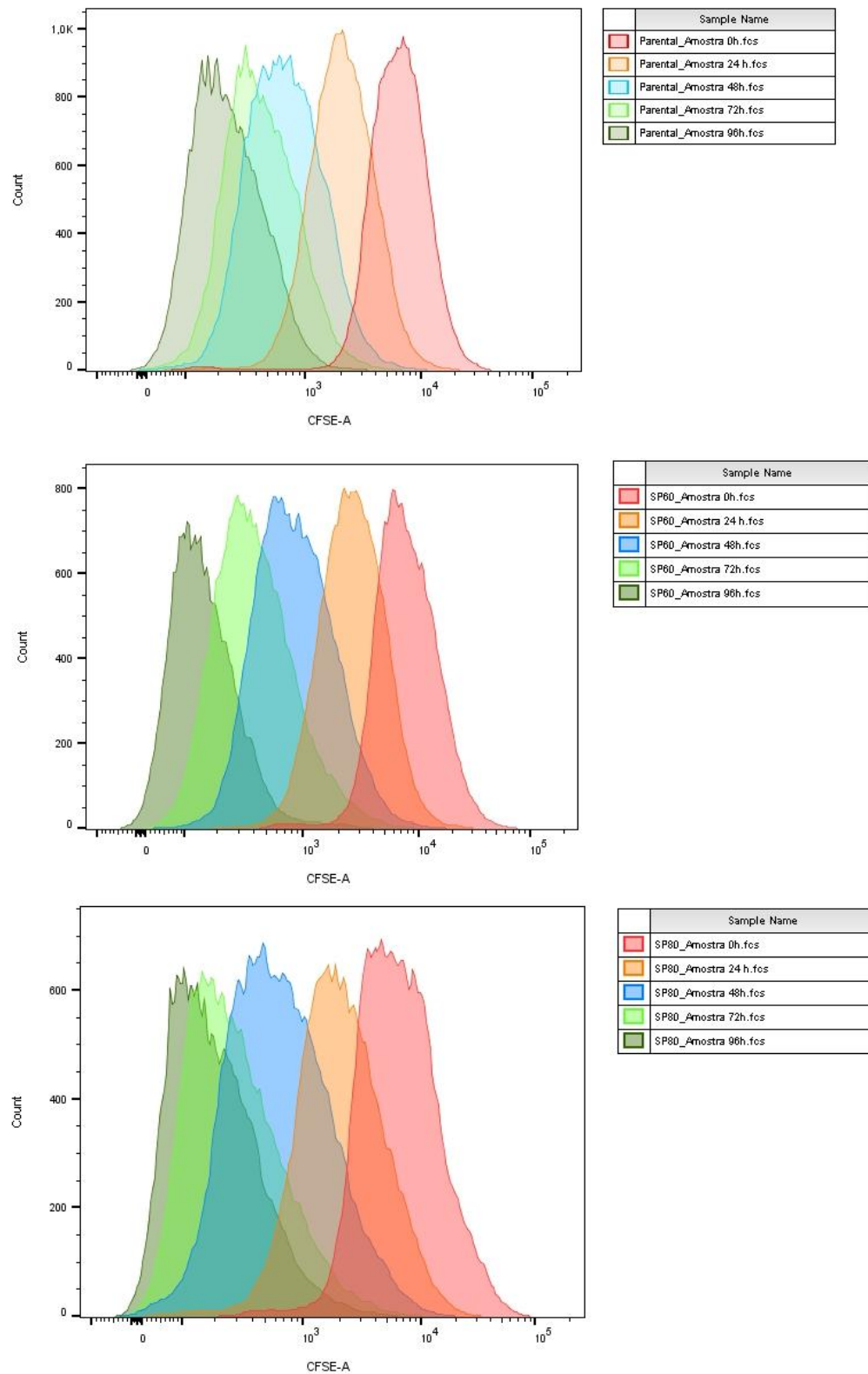


Figura 5. Proliferação celular de HCT116 parental, SP60 e SP80, em ordem conforme indicado. A redução sucessiva da emissão de fluorescência ao longo do tempo pode ser observada pelo deslocamento dos picos da direita para a esquerda.

A capacidade de proliferação e formação de colônias foi analisada pelo ensaio clonogênico tradicional. Foi observado que as subpopulações SP60 e SP80 formaram colônias menores e com menor potencial proliferativo, que foi quantitativamente analisado por meio do cálculo da área total coberta por colônias (**Figura 5**). Adicionalmente, SP60 e SP80 também apresentam comportamento de migração diferente, sendo mais lentas do que a linhagem parental (**Figura 6**).

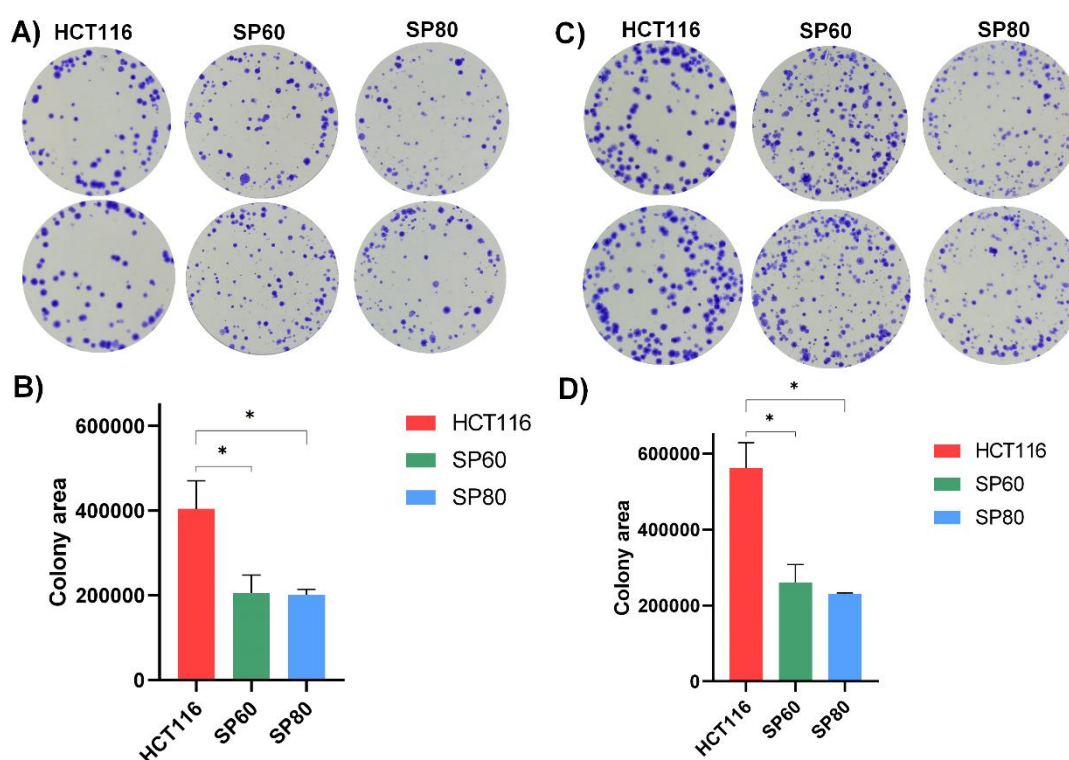


Figura 6. Proliferação e formação de colônias com semeadura de 200 células (**A e B**) e 400 células (**C e D**). Teste de ANOVA com correção de Dunnett para múltiplas comparações, $p < 0.05$.*.

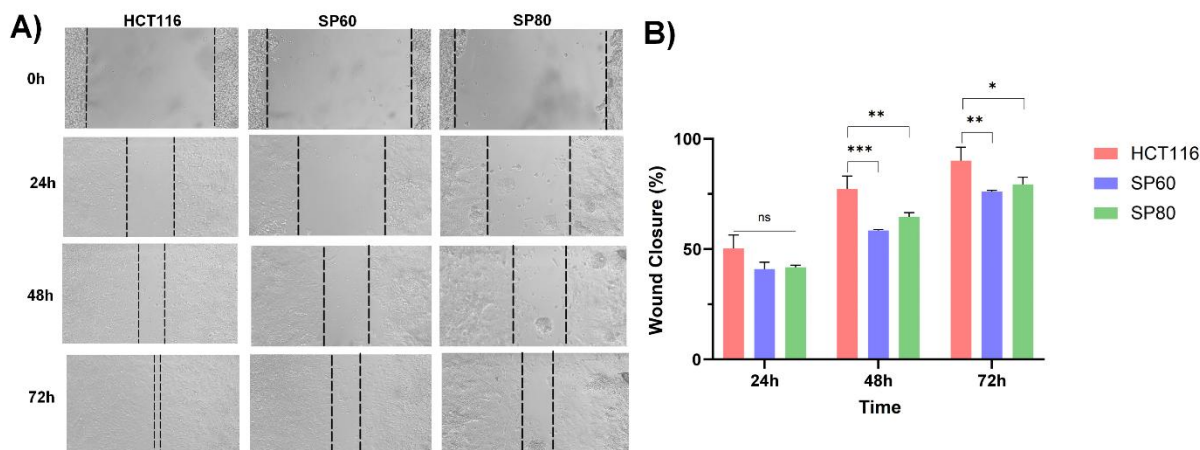


Figura 7. A) Fotografias ao microscópio invertido com aumento de 100X nos tempos observados desde o início da ranhura. B) Análise da área de fechamento ao longo do tempo. Teste de ANOVA com correção de Bonferroni para múltiplas comparações, $p < 0.5^*$, $p < 0.1^{**}$ e $p < 0.001^{***}$.

Determinação do perfil de expressão proteica

Inicialmente, a quantidade e qualidade dos extratos de proteínas totais obtidos foram avaliados de acordo com a extrapolação de valores de absorbância na curva-padrão (**Figura 7A**). As concentrações das amostras de HCT116, SP60 e SP80 foram $3.57 \mu\text{g}/\mu\text{L}$, $3.20 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ e $3.09 \mu\text{g}/\mu\text{L}$, respectivamente. O gel de poliácridamida para verificação da integridade da amostra indica a presença de peptídeos de diferentes pesos moleculares (**Figura 7B**), adequado para as próximas etapas do protocolo.

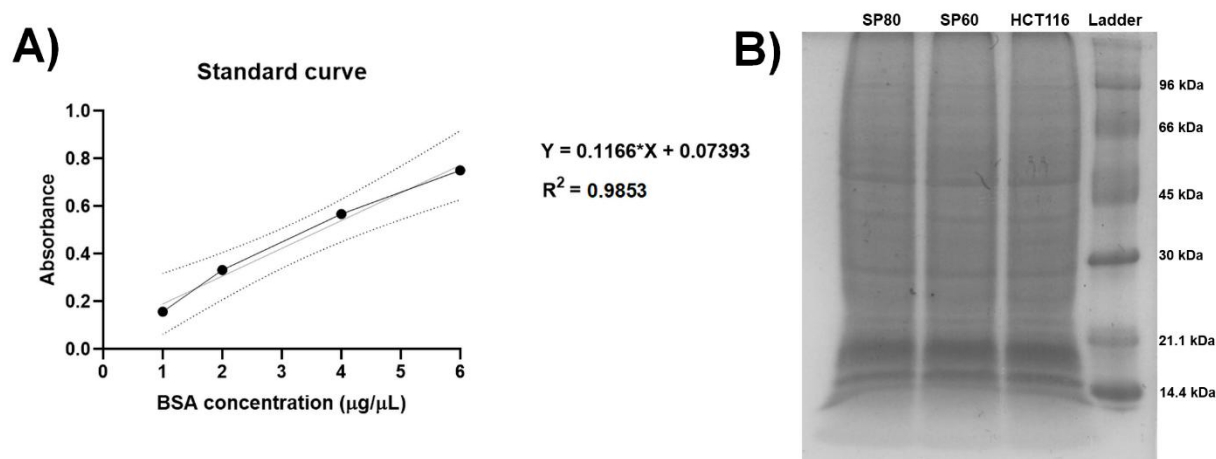


Figura 8. Determinação da quantidade e análise de integridade do extrato de proteínas totais. A) Curva padrão para a quantificação absoluta da concentração de proteínas obtidas. B) Gel de poliácridamida 6%/12% para checagem de integridade dos peptídeos.

Na linhagem parental HCT116 não tratada com SN38, foram identificadas 363 proteínas e, nas linhagens SP60 e SP80, 341 e 406 proteínas, respectivamente. Foram detectadas 218 proteínas comuns às três amostras. Ao agrupar os dados de acordo com as suas funções por meio das ferramentas MetaboloAnalyst e String, foi possível identificar que maioria das proteínas que estão enriquecidas são *house-keeping* (proteínas de manutenção de metabolismo básico para sobrevivência celular) como ilustrado nas **Figuras 8-10**. Notavelmente, processos de metabolismo de aminoácidos, transcrição e tradução celular foram os mais frequentemente enriquecidos, incluindo também proteínas relacionadas ao citoesqueleto e ao metabolismo. As proteínas identificadas exclusivamente em cada população celular foram agrupadas de acordo com suas funções biológicas no formato de rede de interação (**Figuras 11-13**). As proteínas detectadas em ambas as subpopulações expostas previamente ao SN38 estão destacadas na **Figura 14**. A semelhança entre os perfis de expressão proteica pode ser visualizada na **Figura 15**. Proteínas diferencialmente expressas estão destacadas nas **Tabelas 3, 4 e 5**.

Embora os processos celulares básicos de sobrevivência sejam os mais proeminentes nos resultados encontrados, a proteína ANP32A (*Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein-32*), também descrita na literatura como pp32/PHAP-I (PHAPI), se destaca como expressa exclusivamente nas linhagens resistentes ao quimioterápico. A ANP32A é associada à promoção de morte celular em vias dependentes do apoptossomo, como demonstrado em modelo de câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) (Hoffarth *et al.*, 2008), sendo considerada supressora tumoral devido a essa ação pró-apoptótica. No mesmo estudo, aumento da ANP32A está correlacionado com redução de sobrevivência clonogênica em células de NSCLC resistentes. Adicionalmente, a ausência de expressão citoplasmática detectável de ANP32A em amostras tumorais derivadas de NSCLC primário foi relatada como correlacionada com pior desfecho após quimioterapia, sugerindo um papel como marcador prognóstico nesse cenário (Hoffarth *et al.*, 2008). Por outro lado, no estudo com pacientes com carcinoma espinocelular oral (OSCC), alta expressão de ANP32A foi associada a metástase linfonodal e a pior sobrevida, com aumento do risco de mortalidade em pacientes com comprometimento linfonodal. Funcionalmente, o silenciamento de ANP32A na linhagem HSC-3, derivada de câncer de língua, foi associado a alterações em marcadores de transição epitélio-mesenquimal (EMT). Um fenômeno semelhante foi observado com o silenciamento de ANP32A nas linhagens derivadas de câncer de cólon SW40 e HCT116, em que além da redução da expressão de marcadores relacionados a EMT, houve redução das capacidades de migração e invasão (Tian *et al.*, 2021; Velmurugan *et al.*, 2016). Interessantemente, essa dualidade de

funções biológicas contraditórias também se reflete em seu possível papel na sensibilização ou na resistência a quimioterápicos em linhagens resistentes de NSCLC e em tecidos primários de carcinoma hepatocelular (Hoffarth *et al.*, 2008; Li, Chen *et al.*, 2012).

Quanto aos seus efeitos na regulação da cromatina, a ANP32A é um componente do complexo inibidor de acetiltransferases de histonas (INHAT), que inibe a acetilação de histonas intermediada por p300/CBP (proteína E1A de interação com p300/ proteína de ligação com CREB) e PCAF (Fator Associado a p300/CBP) (Seo *et al.*, 2001, 2002). ANP32A e outras proteínas de sua família atuam na regulação da transcrição e remodelamento da cromatina ao se ligar nas histonas para *histone masking*, isto é, formar uma barreira que torna as histonas inacessíveis (Monteagudo *et al.*, 2022). Adicionalmente, ANP32A parece ter a tendência de interagir com as caudas das histonas H3 para bloquear a sua acetilação e inibir a transcrição genica (Schneider, Robert *et al.*, 2004).

No câncer de cólon, maiores níveis de expressão de ANP32A são associados a fenótipo tumoral mais agressivo e pior prognóstico (Li, Xiaojuan *et al.*, 2023; Uozie *et al.*, 2017; Yan, Wei *et al.*, 2017). Adicionalmente, é interessante notar que no modelo de resistência do presente estudo um regulador negativo da acetilação de histonas apareça exclusivamente nas subpopulações resistentes, pois Meisenberg e colaboradores (2017) ao desenvolverem modelos *in vitro* de resistência ao irinotecano nas linhagens de câncer colorretal, identificaram que a resistência estava associada com a perda da marca H4K16ac (Meisenberg *et al.*, 2016b). Evidências indicam que o desequilíbrio entre acetilação e desacetilação de histonas pode constituir um fator relevante na resistência adquirida ao irinotecano (ou ao seu metabólito ativo). No entanto, são necessários estudos adicionais para elucidar os mecanismos subjacentes a esse desbalanço regulatório no câncer de cólon e sua relação direta com a resistência adquirida após a exposição ao quimioterápico.

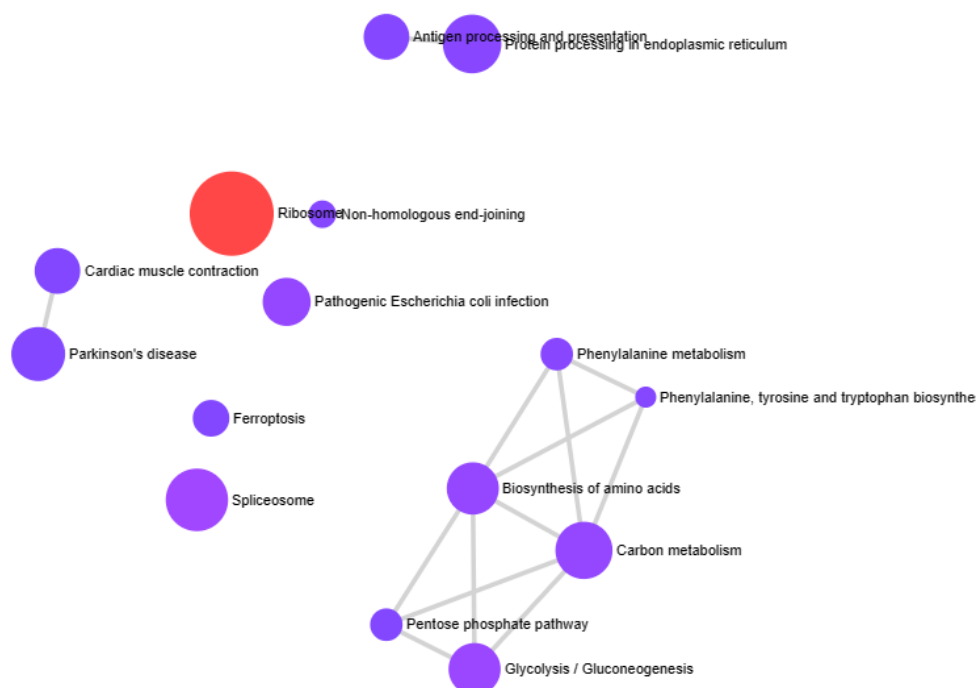


Figura 9. Enriquecimento de vias de processos biológicos na amostra HCT116 parental. Tamanho e intensidade de cores indicam maior enriquecimento.

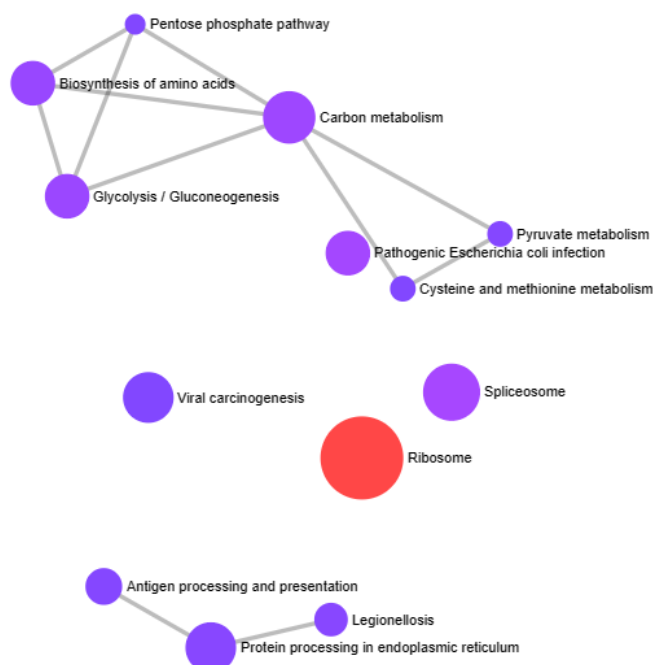


Figura 10. Enriquecimento de vias de processos biológicos na amostra de SP60. Tamanho e intensidade de cores indicam maior enriquecimento.

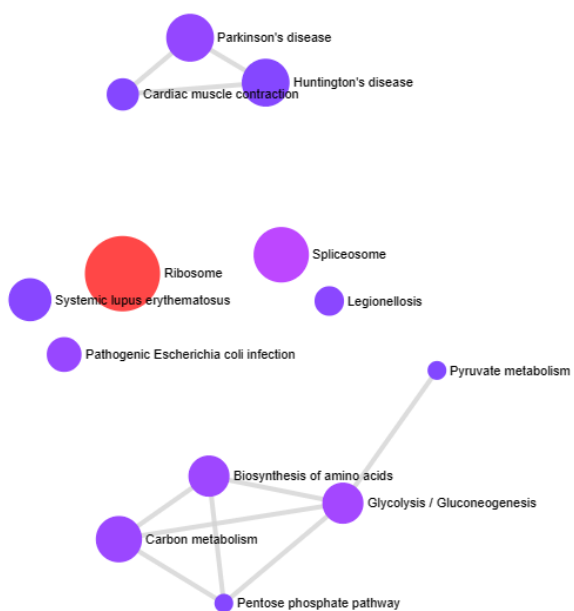


Figura 11. Enriquecimento de vias de processos biológicos na amostra SP80 parental. Tamanho e intensidade de cores indicam maior enriquecimento.

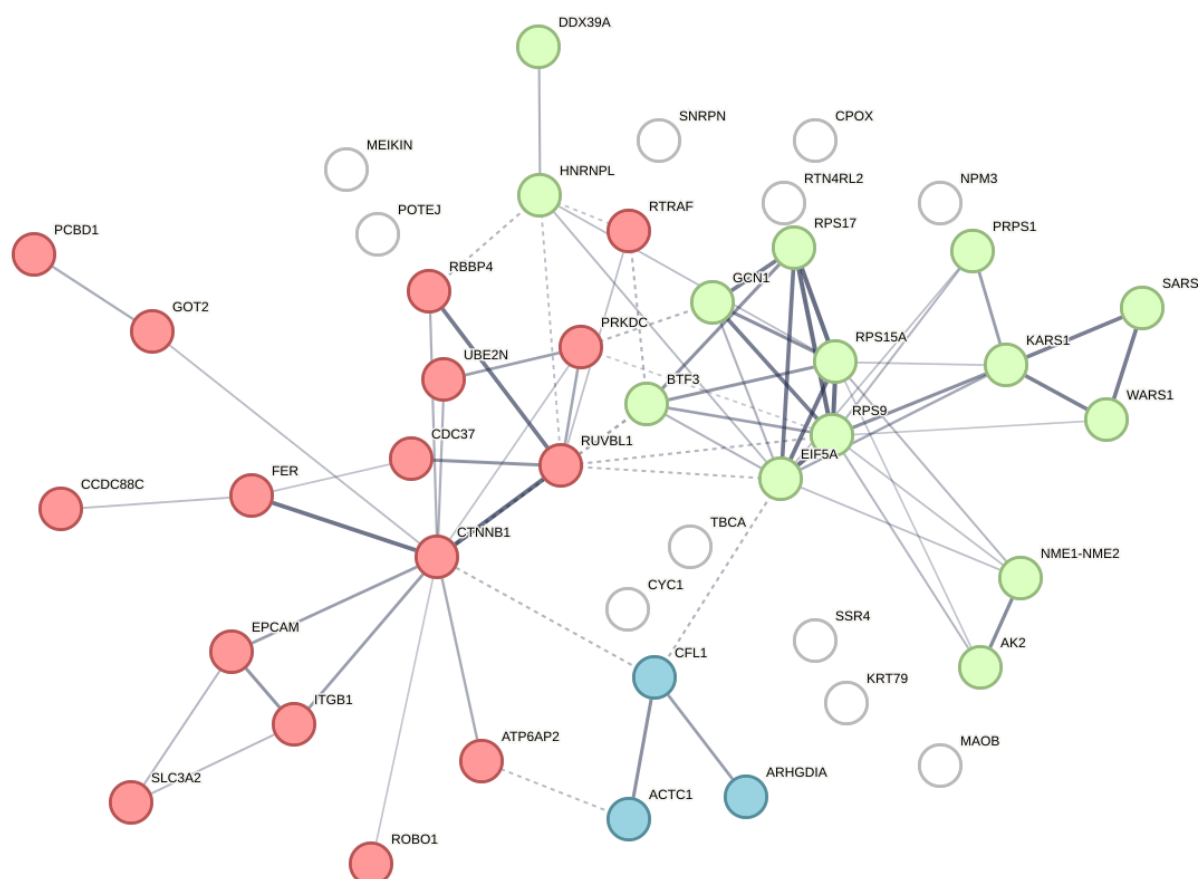


Figura 12. *Clusters* de acordo com função biológica das proteínas exclusivamente detectadas em HCT116. Em vermelho, proteínas principalmente relacionadas ao citoesqueleto, adesão celular e processos análogos. Em verde, proteínas relacionadas aos processos de transcrição e tradução celular. Em azul, proteínas relacionadas a sinalização de semaforina.

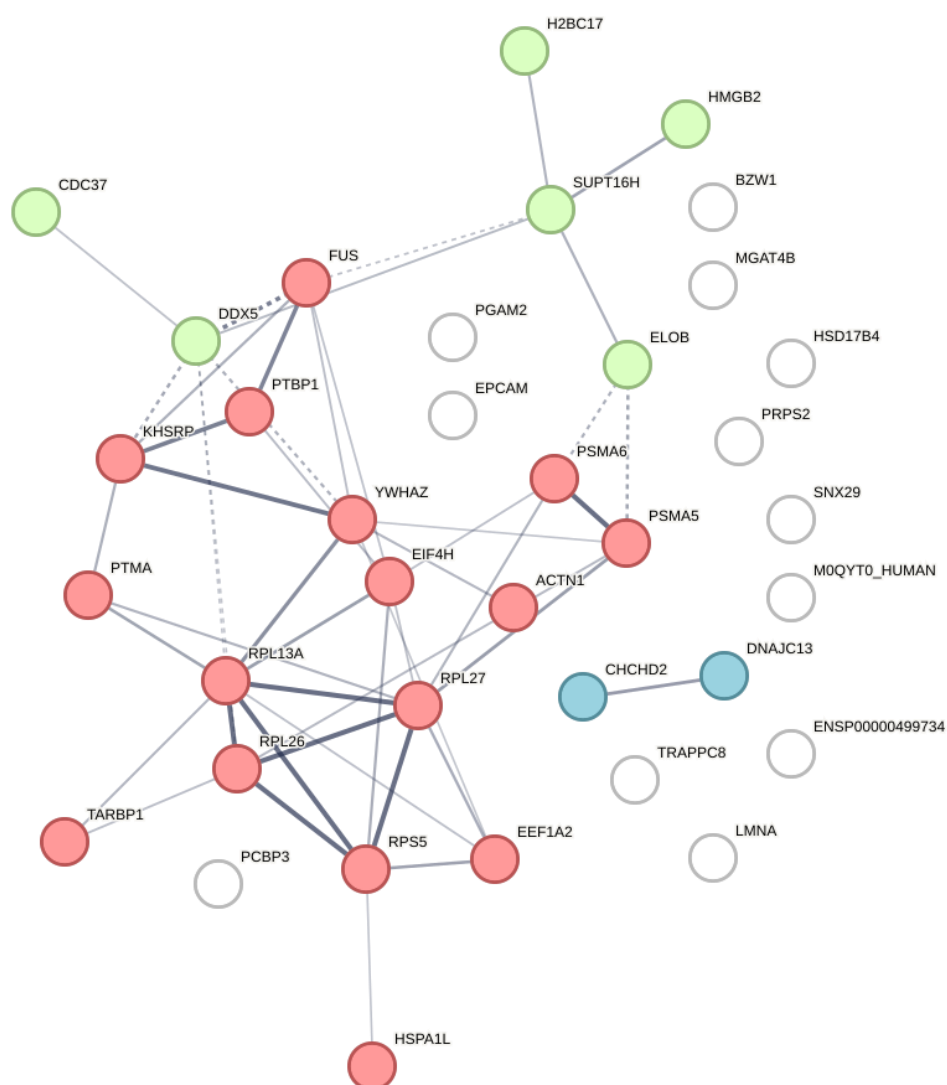


Figura 13. *Clusters* de acordo com função biológica das proteínas detectadas exclusivamente na subpopulação SP60. Em vermelho, proteínas principalmente relacionadas a tradução e ao processamento de RNA. Em verde, proteínas relacionadas a transcrição e remodeladores de nucleossomos. Em azul, a proteína CHCHD2, um fator de transcrição, e a proteína chaperona DNAJC13, relacionada ao tráfego de vesículas intracelulares.

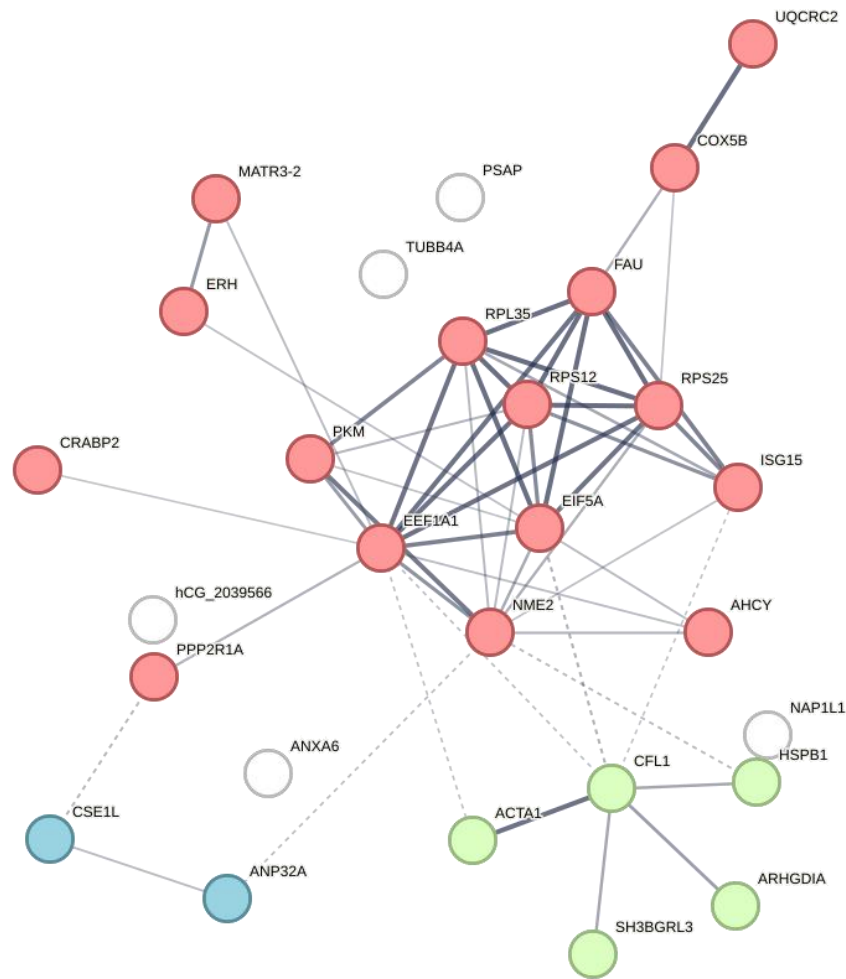


Figura 15. Clusters de acordo com função biológica das proteínas compartilhadas e detectadas exclusivamente nas subpopulações derivadas da linhagem parental SP60 e SP80. Em vermelho, proteínas principalmente relacionadas a tradução, metabolismo de proteínas, ribossomos e metabolismo de compostos nitrogenados. Em verde, proteínas relacionadas a sinalização de semaforina, membranas extracelulares, citoesqueleto e fator de dissociação Rho. Em azul, a proteína de exportação nuclear CSE1L e a proteína ANP32A, envolvida em proliferação, diferenciação, apoptose, supressão tumoral, inibição de acetiltransferases de histonas como parte do complexo INHAT, que atua na repressão transcricional mediada por E4F1.

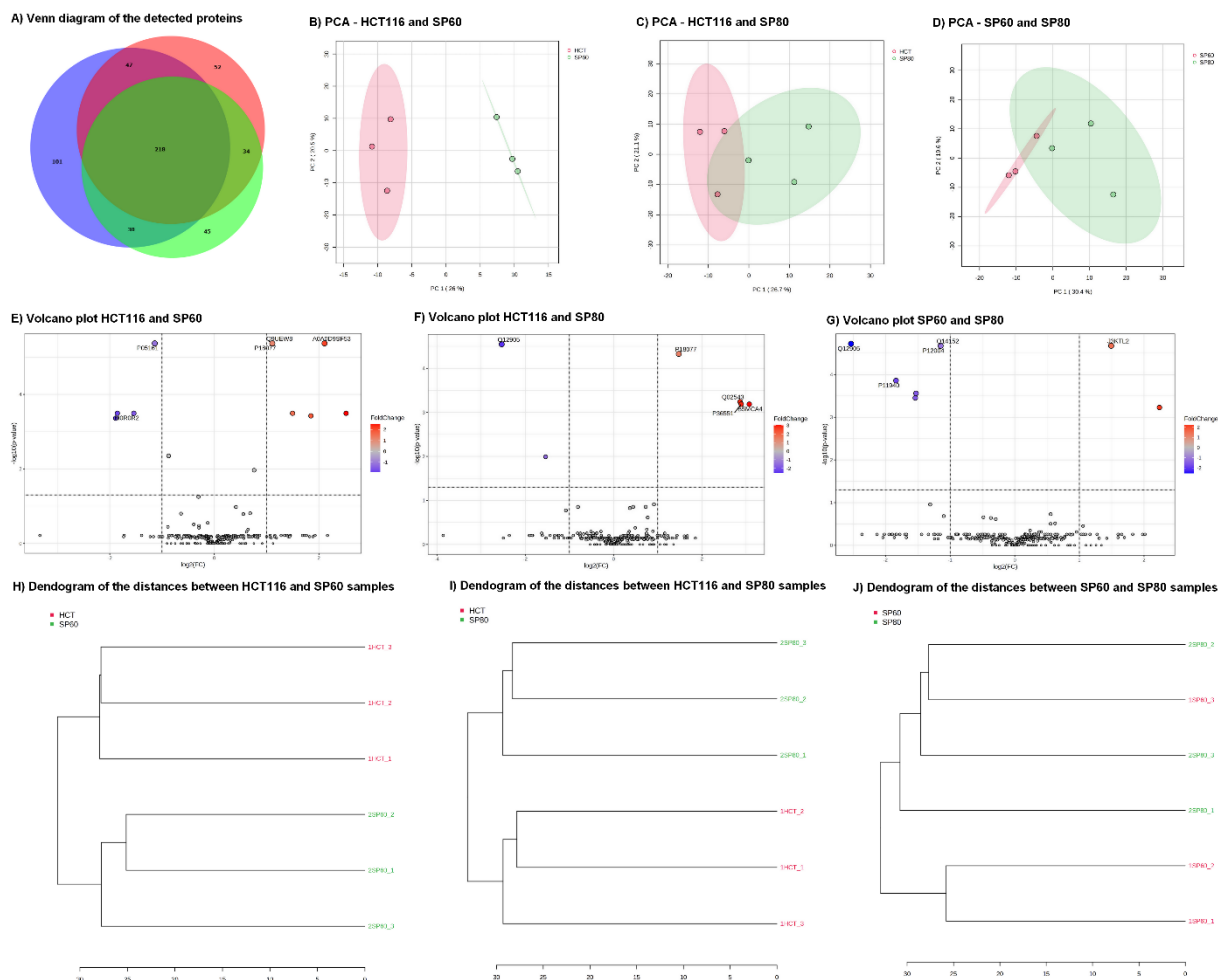


Figura 16. A) Diagrama de venn com as quantidades de peptídeos que foram detectados na linhagem HCT116 parental (vermelho) e nas subpopulações derivadas SP60 (verde) e SP80 (azul) individualmente e em suas interseções. B-D) Gráficos de análise de componente principal (PCA) que ilustram sobreposições e semelhanças entre as populações celulares estudadas, quanto ao perfil de peptídeos. E-G) Gráfico no estilo vulcão (*volcano plot*) ilustrando os peptídeos que foram encontrados diferencialmente regulados positivamente (vermelho) e negativamente (azul). H-J) Dendrograma que ilustra as relações de proximidade entre as populações celulares.

Tabela 3. Proteínas diferencialmente expressas entre HCT116 e SP60

Gene	Proteína	Função	UNIPROT ID	log2 (Fold Change)	P ajustado
DDX3X	<i>DEAD-box helicase 3 X-linked</i>	RNA helicase	A0A0D9SF53	2.1087	4.2544e-06
ISG15	<i>Ubiquitin-like protein ISG15</i>	Proteína semelhante à ubiquitina que desempenha papel fundamental na resposta imune inata à infecção viral	P05161	-1.1388	4.2544e-06
RPL35A	<i>Large ribosomal subunit protein eL33</i>	Componente da subunidade maior do ribossomo	P18077	1.1087	4.2544e-06
STK39	<i>STE20/SPS1-related proline-alanine-rich protein kinase</i>	Componente efetor serina/treonina-quinase da cascata de quinases WNK–SPAK/OSR1, envolvida em diversos processos, tais como transporte iônico, resposta ao estresse hipertônico e regulação da pressão arterial	Q9UEW8	1.1087	4.2544e-06
CPOX	<i>Oxygen-dependent coproporphyrinogen-III oxidase, mitochondrial</i>	Atua na biossíntese do heme, que constitui um componente de hemoproteínas, cujas funções incluem o transporte de oxigênio na corrente sanguínea	P36551	2.5205	0.0003204
CRABP2	<i>Cellular retinoic acid-binding protein 2</i>	Transporta o ácido retinoico para o núcleo e regula sua disponibilidade/acesso aos receptores nucleares de ácido retinoico	P29373	-1.8549	0.0003204
RPS5	<i>Ribosomal protein S5</i>	Componente da subunidade menor do ribossomo	M0R0R2	-1.5398	0.0003204
HLA-B	<i>HLA class I histocompatibility antigen, B alpha chain</i>	Molécula do complexo principal de histocompatibilidade de classe I (MHC I) envolvida na apresentação de antígenos	P01889	-1.5398	0.0003204
ANP32A	<i>Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member A</i>	Proteína multifuncional envolvida na regulação de diversos processos, incluindo supressão tumoral, apoptose, progressão do ciclo celular e transcrição. Adicionalmente, participa da modulação da acetilação de histonas e da transcrição como componente do complexo INHAT (inibidor de acetiltransferases de histonas). Inibe a atividade acetiltransferase de histonas (HAT) de EP300/CREBBP	P39687	-1.5398	0.0003204
PABPC1	<i>Polyadenylate-binding protein 1</i>	Liga-se à cauda poli(A) do mRNA, incluindo a do seu próprio transcrito, e regula processos do metabolismo de mRNA, como o splicing de pré-mRNA e a estabilidade do mRNA	P11940	1.4973	0.0003204
VCL	<i>Vinculin</i>	Proteína ligante de filamentos de actina (F-actina) envolvida na adesão célula–matriz e na adesão célula–célula. Regula a expressão de E-caderina na superfície celular e potencializa a mecanossensação mediada pelo complexo de E-caderina.	P18206	1.8483	0.0003759
RPS16	<i>40S ribosomal protein S16</i>	Componente da subunidade menor do ribossomo	Q6IPX4	-1.8869	0.00043424

Tabela 4. Proteínas diferencialmente expressas entre HCT116 e SP80

Gene	Proteína	Função	UNIPROT ID	log2(Fold Change)	P ajustado
ILF2	<i>Interleukin enhancer-binding factor 2</i>	Proteína com interação com a cromatina que forma um heterodímero estável com o fator de ligação ao intensificador de interleucina 3 (<i>ILF3</i>) e desempenha papel no crescimento celular	Q12905	-2.5332	2.83E-05
RPL35A	<i>Large ribosomal subunit protein eL33</i>	Componente da subunidade maior do ribossomo	P18077	1.4764	4.68E-05
RPL18A	<i>Large ribosomal subunit protein eL20</i>	Componente da subunidade maior do ribossomo	Q02543	2.8644	0.00057441
EPCAM	<i>Epithelial cell adhesion molecule</i>	Interação célula-célula. Induz a expressão de <i>FABP5</i> , <i>MYC</i> e das ciclinas A e E. A expressão aumentada de EpCAM é frequentemente associada à transformação tumoral. O EpCAM pode favorecer maior plasticidade celular, o que, por sua vez, pode contribuir para a promoção da proliferação e da motilidade celulares.	B5MCA4	3.0723	0.00065186
CPOX	<i>Oxygen-dependent coproporphyrinogen-III oxidase, mitochondrial</i>	Atua na biossíntese do heme, que constitui um componente de hemoproteínas, cujas funções incluem o transporte de oxigênio na corrente sanguínea	P36551	2.8893	0.00065186
TCPI	<i>T-complex protein 1 subunit alpha</i>	Componente do complexo T contendo chaperonina (TRiC), um complexo de chaperonas moleculares que auxilia o dobramento de proteínas mediante hidrólise de ATP	P17987	-1.5384	0.010209

Tabela 5. Proteínas diferencialmente expressas entre SP60 e SP80

Gene	Proteína	Função	UNIPROT ID	log2(Fold Change)	P ajustado
<i>ILF2</i>	Interleukin enhancer-binding factor 2	Proteína que interage com a cromatina, forma um heterodímero estável com o fator 3 de ligação ao intensificador de interleucina (<i>ILF3</i>) e desempenha papel no crescimento celular	Q12905	-2.533	1.90E-05
<i>SRSF1</i>	Serine/arginine-rich splicing factor 1	É um regulador crítico que controla tanto o splicing quanto a estabilidade de RNA no núcleo, atuando de maneira dependente de Malat1	J3KTL2	1.4915	2.12E-05
<i>PCNA</i>	Proliferating cell nuclear antigen	Proteína acessória das DNA polimerases δ e ϵ que coordena a replicação do DNA e a tolerância a danos, atuando como plataforma para recrutamento de proteínas de resposta ao dano	P12004	-1.1474	2.12E-05
<i>EIF3A</i>	Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit A	Componente ligante de RNA do complexo fator de iniciação da tradução eucariótica 3 (eIF3), necessário para diversas etapas da iniciação da síntese proteica	Q14152	-1.1474	2.12E-05
<i>PABPC1</i>	Polyadenylation-binding protein 1	Proteína ligante de poli(A) que controla processamento/estabilidade do mRNA e contribui para a via de degradação mediada por perda de sentido, <i>nonsense-mediated decay</i> (NMD) eliminando transcritos com parada prematura	P11940	-1.8369	0.00013833
<i>DDX39B</i>	Spliceosome RNA helicase DDX39B	Atua na exportação de mRNA e é essencial para a montagem inicial do spliceossomo e para o recrutamento/ancoragem do U2 snRNP ao o ponto de ramificação (<i>branchpoint</i>)	Q13838	-1.527	0.00027543
<i>PABPC3</i>	Polyadenylation-binding protein 3	Liga-se à cauda poli(A) do mRNA. Pode estar envolvida em processos regulatórios citoplasmáticos do metabolismo de mRNA	Q9H361	-1.527	0.00027543
<i>DDB1</i>	DNA damage-binding protein 1	Está envolvida tanto no reparo do DNA quanto na ubiquitinação de proteínas, como parte do complexo UV-DDB e do DCX. O DCX pode ubiquitinar as histonas H2A, H3 e H4 em sítios de dano ao DNA induzido por radiação UV	Q16531	-1.5389	0.00035229
<i>MACROH2A1</i>	Core histone macro-H2A.1	Variante da histona H2A que substitui a H2A convencional em um subconjunto de nucleossomos, nos quais reprime a transcrição. Inibe a acetilação de histonas mediada por EP300 e recruta HDACs de classe I, induzindo um estado de cromatina hipoacetilada	O75367	2.2387	0.00059113

Análise do nível de expressão dos genes codificadores de histonas comumente utilizados como alvos da terapia

A análise de expressão gênica permitiu a detecção da presença dos transcritos dos genes *HDAC1*, *HDAC2*, *HDAC3*, *HDAC8*, *EZH2* (**Figura 16**) na linhagem HCT116 parental e nas duas linhagens derivadas. Considerando que a modulação epigenética depende da presença dos alvos de interesse, a mudança do perfil de expressão ao longo do processo de indução de resistência ao SN38 é um dos fatores iniciais a se considerar para a terapia epigenética e o *priming* epigenético. De maneira geral, ao longo do processo de indução de resistência houve uma sutil redução da expressão de *HDAC1*, *HDAC2* e *HDAC8*. Embora a expressão tenha sido reduzida, os dados permitiram verificar que esses alvos da terapia epigenética estão presentes nas linhagens resistentes. Não foi detectada diferença na expressão de *HDAC3* e *EZH2*.

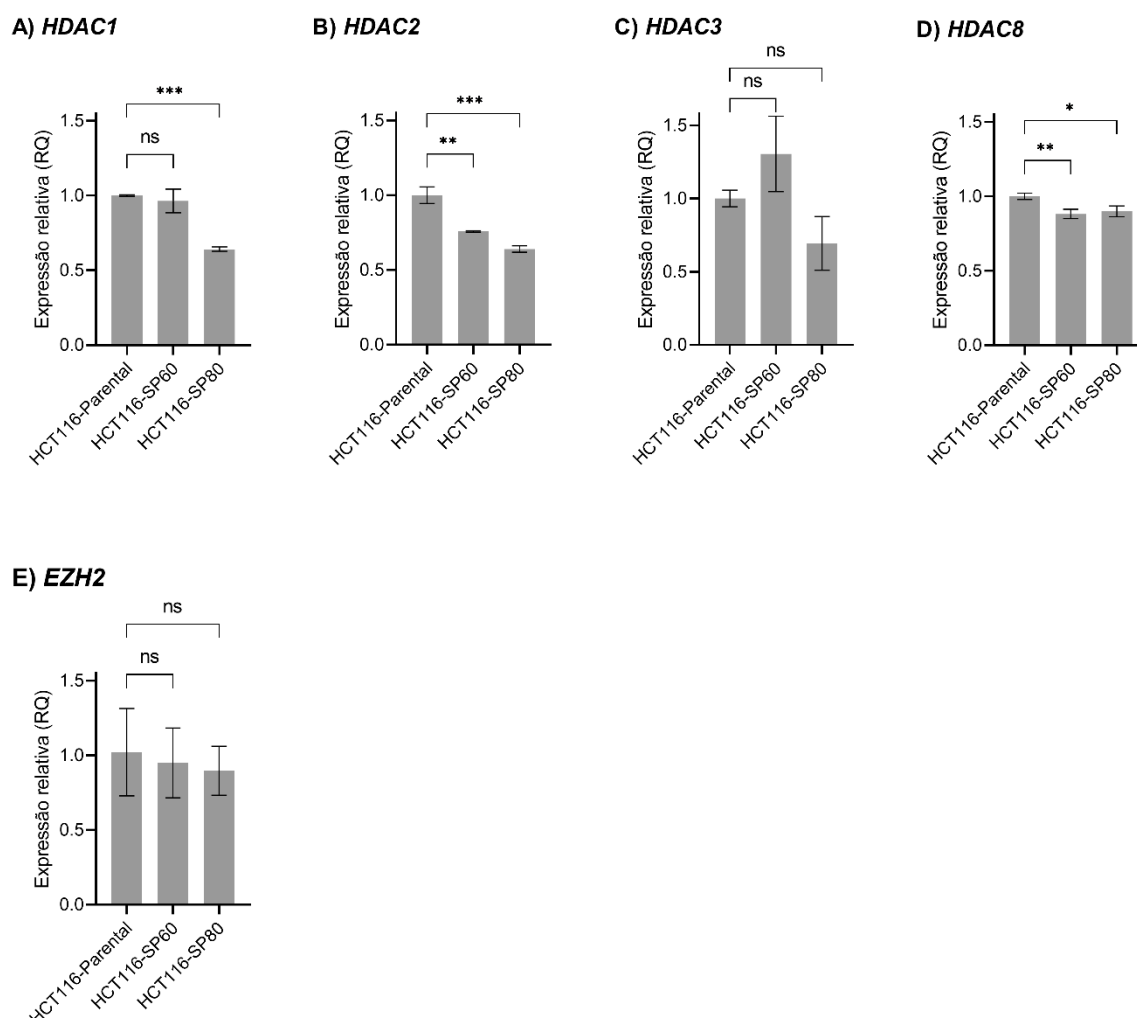


Figura 17. A-E) Níveis de expressão de genes codificadores de modificadores pós-traducionais de histonas de interesse nas linhagens HCT116 parental e subpopulações SP60 e SP80. Teste de ANOVA com correção de Dunnett para múltiplas comparações; *ns* indica não significativo, valores de $p < 0.001$ ***, $p < 0.01$ **, $p < 0.5$ *.

Os experimentos conduzidos forneceram parâmetros importantes para a otimização dos protocolos experimentais e os dados obtidos indicam que, quando comparadas com HCT116 parental, as linhagens resistentes apresentam:

- aproximadamente o dobro da IC_{50} em 48h de exposição ao SN38;
- tempo de dobramento maior e têm menor capacidade proliferativa;
- reduzida capacidade migratória;
- perfis de expressão proteica com proteínas exclusivas e proteínas diferencialmente expressas;
- expressão sutilmente reduzida dos genes HDAC1, HDAC2, HDAC8.

Referências

ABEDIZADEH, Roya; MAJIDI, Fateme; KHORASANI, Hamid Reza; ABEDI, Hassan; SABOUR, Davood. Colorectal cancer: a comprehensive review of carcinogenesis, diagnosis, and novel strategies for classified treatments. **Cancer and Metastasis Reviews**, [N.p.], no. 0123456789, 19 Dec. 2023. <https://doi.org/10.1007/s10555-023-10158-3>.

ADRIANO CARLOS BATISTA, Marcos; RODRIGUES NOLASCO, Emanuelle; PEDRO MENDES MOURA, João; LUCAS RAMOS FRANÇA, Robert; APARECIDA LIMA DE MOURA, Sandra; MÁXIMO CARDOSO, Leonardo; SPERONI CERON, Carla. Green Propolis: A Review of Pharmaceutical Patents with Potential Therapeutic Applications. **Combinatorial chemistry & high throughput screening**, United Arab Emirates, Jun. 2024. <https://doi.org/10.2174/0113862073298470240522093733>.

AHMAD, Sana; AHSAN, Farogh; ANSARI, Javed Akhtar; MAHMOOD, Tarique; SHAMIM, Arshiya; BANO, Shahzadi; TIWARI, Reshu; ANSARI, Vaseem Ahamad; SHAFIURRAHMAN; KESARI, Mithilesh. A review on daidzein as food supplement: Exploring its phytopharmacological and preclinical status. **eFood**, [N.p.], vol. 5, no. 5, p. e70008, 1 Oct. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1002/efd2.70008>. Available at: <https://doi.org/10.1002/efd2.70008>.

ALMEIDA, Vitor M.; BEZERRA JR., Maximino Alencar; NASCIMENTO, Jéssica C.; AMORIM, Lidia Maria F. Anticancer drug screening: standardization of in vitro wound healing assay. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [N.p.], vol. 55, no. 6, pp. 606–619, 2 Mar. 2019. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20190054>.

AMARAL, Márcia Vanessa Sales; DE SOUSA PORTILHO, Adrhyann Jullyanne; DA SILVA, Emerson Lucena; DE OLIVEIRA SALES, Livia; DA SILVA MAUÉS, Jersey Heitor; DE MORAES, Maria Elisabete Amaral; MOREIRA-NUNES, Caroline Aquino. Establishment of Drug-resistant Cell Lines as a Model in Experimental Oncology: A Review. **Anticancer research**, Greece, vol. 39, no. 12, pp. 6443–6455, Dec. 2019. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13858>.

ASHBY, Regan; FORÊT, Sylvain; SEARLE, Iain; MALESZKA, Ryszard. MicroRNAs in Honey Bee Caste Determination. **Scientific Reports**, [N.p.], vol. 6, no. 1, p. 18794, 2016. <https://doi.org/10.1038/srep18794>.

ASSUMPÇÃO, João Henrique Maia; TAKEDA, Agnes Alessandra Sekijima; SFORCIN, José Maurício; RAINHO, Cláudia Aparecida. Effects of Propolis and Phenolic Acids on Triple-Negative Breast Cancer Cell Lines: Potential Involvement of Epigenetic Mechanisms. **Molecules (Basel, Switzerland)**, [N.p.], vol. 25, no. 6, Mar. 2020. <https://doi.org/10.3390/molecules25061289>.

AYAD, Ahmed Sabri; BENCHAAABANE, Samia; DAAS, Tarek; SMAGGHE, Guy; LOUCIF-AYAD, Wahida. Propolis Stands out as a Multifaceted Natural Product: Meta-Analysis on Its Sources,

Bioactivities, Applications, and Future Perspectives. **Life**, [N.p.], vol. 15, no. 5, pp. 1–44, 2025. <https://doi.org/10.3390/life15050764>.

BAELL, Jonathan B. Feeling Nature's PAINS: Natural Products, Natural Product Drugs, and Pan Assay Interference Compounds (PAINS). **Journal of Natural Products**, [N.p.], vol. 79, no. 3, pp. 616–628, 2016. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00947>.

BAELL, Jonathan B. Feeling Nature's PAINS: Natural Products, Natural Product Drugs, and Pan Assay Interference Compounds (PAINS). **Journal of Natural Products**, [N.p.], vol. 79, no. 3, pp. 616–628, 25 Mar. 2016. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b00947. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00947>.

BAELL, Jonathan B; HOLLOWAY, Georgina A. New Substructure Filters for Removal of Pan Assay Interference Compounds (PAINS) from Screening Libraries and for Their Exclusion in Bioassays. **Journal of Medicinal Chemistry**, United States, vol. 53, no. 7, pp. 2719–2740, 8 Apr. 2010. DOI: 10.1021/jm901137j. Available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm901137j>.

BAELL, Jonathan B; NISSINK, J Willem M. Seven Year Itch: Pan-Assay Interference Compounds (PAINS) in 2017—Utility and Limitations. **ACS Chemical Biology**, [N.p.], vol. 13, no. 1, pp. 36–44, 19 Jan. 2018. DOI: 10.1021/acscchembio.7b00903. Available at: <https://doi.org/10.1021/acscchembio.7b00903>.

BAELL, Jonathan; WALTERS, Michael A. Chemistry: Chemical con artists foil drug discovery. **Nature**, [N.p.], vol. 513, no. 7519, pp. 481–483, 24 Sep. 2014. DOI: 10.1038/513481a. Available at: <https://doi.org/10.1038/513481a>.

BAKY, Mostafa Hassan; ELSHAHED, Mostafa; WESSJOHANN, Ludger; FARAG, Mohamed A. Interactions between dietary flavonoids and the gut microbiome: a comprehensive review. **The British journal of nutrition**, England, vol. 128, no. 4, pp. 577–591, Aug. 2022. <https://doi.org/10.1017/S0007114521003627>.

BĂLAN, Andreea; MOGA, Marius Alexandru; DIMA, Lorena; TOMA, Sebastian; ELENA NECULAU, Andrea; ANASTASIU, Costin Vlad. Royal Jelly-A Traditional and Natural Remedy for Postmenopausal Symptoms and Aging-Related Pathologies. [N.p.], vol. 25, no. 14, p. 3291, 20 Jul. 2020. <https://doi.org/10.3390/molecules25143291>.

BALASUBRAMANYAM, Karanam; VARIER, Radhika A; ALTAF, Mohammed; SWAMINATHAN, Venkatesh; SIDDAPPA, Nagadenahalli B; RANGA, Udaykumar; KUNDU, Tapas K. Curcumin, a novel p300/CREB-binding protein-specific inhibitor of acetyltransferase, represses the acetylation of histone/nonhistone proteins and histone acetyltransferase-dependent chromatin transcription. **The**

Journal of biological chemistry, United States, vol. 279, no. 49, pp. 51163–51171, Dec. 2004. <https://doi.org/10.1074/jbc.M409024200>.

BANELLI, Barbara; CARRA, Elisa; BARBIERI, Federica; WÜRTH, Roberto; PARODI, Federica; PATTAROZZI, Alessandra; CAROSIO, Roberta; FORLANI, Alessandra; ALLEMANNI, Giorgio; MARUBBI, Daniela; FLORIO, Tullio; DAGA, Antonio; ROMANI, Massimo. The histone demethylase KDM5A is a key factor for the resistance to temozolomide in glioblastoma. **Cell cycle (Georgetown, Tex.)**, United States, vol. 14, no. 21, pp. 3418–3429, 2015. <https://doi.org/10.1080/15384101.2015.1090063>.

BANKOVA, Vassya. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. **Journal of ethnopharmacology**, Ireland, vol. 100, nos. 1–2, pp. 114–117, Aug. 2005a. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.05.004>.

BANKOVA, Vassya. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. **Journal of Ethnopharmacology**, Ireland, vol. 100, nos. 1–2, pp. 114–117, Aug. 2005b. DOI: 10.1016/j.jep.2005.05.004. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874105003223>.

BANKOVA, Vassya S; CASTRO, Solange L de; MARCUCCI, Maria C. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. **Apidologie**, [N.p.], vol. 31, no. 1, pp. 3–15, Jan. 2000. Available at: <https://doi.org/10.1051/apido:2000102>.

BAO, Xun; WU, Jianmei; KIM, Seongho; LORUSSO, Patricia; LI, Jing. Pharmacometabolomics Reveals Irinotecan Mechanism of Action in Cancer Patients. **The Journal of Clinical Pharmacology**, England, vol. 59, no. 1, pp. 20–34, 27 Jan. 2019. <https://doi.org/10.1002/jcph.1275>.

BASHIR, Bushra; SETHI, Pranshul; PANDA, Satyajit; MANIKYAM, Hemanth Kumar; VISHWAS, Sukriti; SINGH, Sachin Kumar; SINGH, Kuldeep; JAIN, Divya; CHAITANYA, M.V.N.L.; COUTINHO, Henrique Douglas Melo. Unravelling the epigenetic based mechanism in discovery of anticancer phytomedicine: Evidence based studies. **Cellular Signalling**, [N.p.], vol. 131, p. 111743, Jul. 2025. DOI: 10.1016/j.cellsig.2025.111743. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0898656825001561>.

BATEMAN, Alex; MARTIN, Maria-Jesus; ORCHARD, Sandra; MAGRANE, Michele; AHMAD, Shadab; ALPI, Emanuele; BOWLER-BARNETT, Emily H; BRITTO, Ramona; BYE-A-JEE, Hema; CUKURA, Austra; DENNY, Paul; DOGAN, Tunca; EBENEZER, ThankGod; FAN, Jun; GARMIRI, Penelope; DA COSTA GONZALES, Leonardo Jose; HATTON-ELLIS, Emma; HUSSEIN, Abdulrahman; IGNATCHENKO, Alexandr; INSANA, Giuseppe; ISHTIAQ, Rizwan; JOSHI, Vishal; JYOTHI, Dushyanth; KANDASAAMY, Swaathi; LOCK, Antonia; LUCIANI, Aurelien; LUGARIC, Marija; LUO, Jie; LUSSI, Yvonne; MACDOUGALL, Alistair; MADEIRA, Fabio; MAHMOUDY, Mahdi; MISHRA, Alok; MOULANG, Katie; NIGHTINGALE, Andrew; PUNDIR, Sangya; QI, Guoying; RAJ, Shriya; RAPOSO, Pedro; RICE, Daniel L; SAIDI, Rabie; SANTOS, Rafael;

SPERETTA, Elena; STEPHENSON, James; TOTOO, Prabhat; TURNER, Edward; TYAGI, Nidhi; VASUDEV, Preethi; WARNER, Kate; WATKINS, Xavier; ZARU, Rossana; ZELLNER, Hermann; BRIDGE, Alan J; AIMO, Lucila; ARGOUD-PUY, Ghislaine; AUCHINCLOSS, Andrea H; AXELSEN, Kristian B; BANSAL, Parit; BARATIN, Delphine; BATISTA NETO, Teresa M; BLATTER, Marie-Claude; BOLLEMAN, Jerven T; BOUTET, Emmanuel; BREUZA, Lionel; GIL, Blanca Cabrera; CASALS-CASAS, Cristina; ECHIOUKH, Kamal Chikh; COUDERT, Elisabeth; CUCHE, Beatrice; DE CASTRO, Edouard; ESTREICHER, Anne; FAMIGLIETTI, Maria L; FEUERMANN, Marc; GASTEIGER, Elisabeth; GAUDET, Pascale; GEHANT, Sebastien; GERRITSEN, Vivienne; GOS, Arnaud; GRUAZ, Nadine; HULO, Chantal; HYKA-NOUSPIKEL, Nevila; JUNGO, Florence; KERHORNOU, Arnaud; LE MERCIER, Philippe; LIEBERHERR, Damien; MASSON, Patrick; MORGAT, Anne; MUTHUKRISHNAN, Venkatesh; PAESANO, Salvo; PEDRUZZI, Ivo; PILBOUT, Sandrine; POURCEL, Lucille; POUX, Sylvain; POZZATO, Monica; PRUESS, Manuela; REDASCHI, Nicole; RIVOIRE, Catherine; SIGRIST, Christian J A; SONESSON, Karin; SUNDARAM, Shyamala; WU, Cathy H; ARIGHI, Cecilia N; ARMINSKI, Leslie; CHEN, Chuming; CHEN, Yongxing; HUANG, Hongzhan; LAIHO, Kati; MCGARVEY, Peter; NATALE, Darren A; ROSS, Karen; VINAYAKA, C R; WANG, Qinghua; WANG, Yuqi; ZHANG, Jian. UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023. **Nucleic Acids Research**, [N.p.], vol. 51, no. D1, pp. D523–D531, 6 Jan. 2023. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1052>.

BAVA, Roberto; CASTAGNA, Fabio; LUPIA, Carmine; POERIO, Giusi; LIGUORI, Giovanna; LOMBARDI, Renato; NATURALE, Maria Diana; BULOTTA, Rosa Maria; BIONDI, Vito; PASSANTINO, Annamaria; BRITTI, Domenico; STATTI, Giancarlo; PALMA, Ernesto. Hive Products: Composition, Pharmacological Properties, and Therapeutic Applications. **Pharmaceuticals**, Switzerland, vol. 17, no. 5, p. 646, 16 May 2024. DOI: 10.3390/ph17050646. Available at: <https://www.mdpi.com/1424-8247/17/5/646>.

BELMEHDI, Omar; EL MENYIY, Naoual; BOUYAHYA, Abdelhakim; EL BAABOUA, Aicha; EL OMARI, Nasreddine; GALLO, Monica; MONTESANO, Domenico; NAVIGLIO, Daniele; ZENGIN, Gokhan; SKALI SENHAJI, Nadia; GOH, Bey Hing; ABRINI, Jamal. Recent Advances in the Chemical Composition and Biological Activities of Propolis. **Food Reviews International**, [N.p.], pp. 1–51, 14 Jul. 2022a. <https://doi.org/10.1080/87559129.2022.2089164>.

BELMEHDI, Omar; EL MENYIY, Naoual; BOUYAHYA, Abdelhakim; EL BAABOUA, Aicha; EL OMARI, Nasreddine; GALLO, Monica; MONTESANO, Domenico; NAVIGLIO, Daniele; ZENGIN, Gokhan; SKALI SENHAJI, Nadia; GOH, Bey Hing; ABRINI, Jamal. Recent Advances in the Chemical Composition and Biological Activities of Propolis. **Food Reviews International**, [N.p.], pp. 1–51, 14 Jul. 2022b. DOI: 10.1080/87559129.2022.2089164. Available at: <https://doi.org/10.1080/87559129.2022.2089164>.

BERGER, Alexander; VENTURELLI, Sascha; KALLNISCHKIES, Mascha; BÖCKER, Alexander; BUSCH, Christian; WEILAND, Timo; NOOR, Seema; LEISCHNER, Christian; WEISS, Thomas S; LAUER, Ulrich M; BISCHOFF, Stephan C; BITZER, Michael. Kaempferol, a new nutrition-derived pan-inhibitor of human histone deacetylases. **The Journal of nutritional biochemistry**, United States, vol. 24, no. 6, pp. 977–985, Jun. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.07.001>.

BERTRAND, Philippe. Inside HDAC with HDAC inhibitors. **European journal of medicinal chemistry**, France, vol. 45, no. 6, pp. 2095–2116, Jun. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.02.030>.

BIRD, Adrian. Perceptions of epigenetics. **Nature**, [N.p.], vol. 447, no. 7143, pp. 396–398, 2007. <https://doi.org/10.1038/nature05913>.

BISSON, Jonathan; MCALPINE, James B.; FRIESEN, J. Brent; CHEN, Shao-Nong; GRAHAM, James; PAULI, Guido F. Can Invalid Bioactives Undermine Natural Product-Based Drug Discovery? **Journal of Medicinal Chemistry**, [N.p.], vol. 59, no. 5, pp. 1671–1690, 10 Mar. 2016. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01009. Available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.5b01009>.

BONTEMPO, Paola; DE MASI, Luigi; RIGANO, Daniela. Functional Properties of Natural Products and Human Health. [N.p.], vol. 15, no. 13, 2023. <https://doi.org/10.3390/nu15132961>.

BRASIL, Ministério da Saúde: Secretaria de Atenção à Saúde. Ministério da Saúde: Secretaria de Atenção à Saúde. 2014. **Portaria nº. 958, de 26 de setembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto**. Available at: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2014/ddt_colorretal__26092014.pdf. Accessed: 20 Mar. 2024.

BRENK, Ruth; SCHIPANI, Alessandro; JAMES, Daniel; KRASOWSKI, Agata; GILBERT, Ian Hugh; FREARSON, Julie; WYATT, Paul Graham. Lessons Learnt from Assembling Screening Libraries for Drug Discovery for Neglected Diseases. **ChemMedChem**, [N.p.], vol. 3, no. 3, pp. 435–444, 14 Mar. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1002/cmdc.200700139>. Available at: <https://doi.org/10.1002/cmdc.200700139>.

BRENNECKE, Julius; MALONE, Colin D; ARAVIN, Alexei A; SACHIDANANDAM, Ravi; STARK, Alexander; HANNON, Gregory J. An Epigenetic Role for Maternally Inherited piRNAs in Transposon Silencing. **Science**, [N.p.], vol. 322, no. 5906, pp. 1387–1392, 28 Nov. 2008. <https://doi.org/10.1126/science.1165171>.

BUENO-SILVA, Bruno; MARSOLA, Alexandre; IKEGAKI, Masaharu; ALENCAR, Severino M; ROSALEN, Pedro L. The effect of seasons on Brazilian red propolis and its botanical source: chemical composition and antibacterial activity. **Natural product research**, England, vol. 31, no. 11, pp. 1318–1324, Jun. 2017. <https://doi.org/10.1080/14786419.2016.1239088>.

BURDOCK, G.A. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). **Food and Chemical Toxicology**, [N.p.], vol. 36, no. 4, pp. 347–363, Apr. 1998a. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(97\)00145-2](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(97)00145-2).

BURDOCK, G.A. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). **Food and Chemical Toxicology**, [N.p.], vol. 36, no. 4, pp. 347–363, Apr. 1998b. DOI: 10.1016/S0278-6915(97)00145-2. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691597001452>.

BUSCH, Christian; BURKARD, Markus; LEISCHNER, Christian; LAUER, Ulrich M; FRANK, Jan; VENTURELLI, Sascha. Epigenetic activities of flavonoids in the prevention and treatment of cancer. **Clinical Epigenetics**, Germany, vol. 7, no. 1, p. 64, 10 Dec. 2015. DOI: 10.1186/s13148-015-0095-z. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26161152>.

BUTLER, Mark S; LA CLAIR, James J. The Role of Natural Product Chemistry in Drug Discovery: Two Decades of Progress and Perspectives. **Journal of Natural Products**, [N.p.], 26 Dec. 2025. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5c01368. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5c01368>.

CAETANO, Brunno Felipe Ramos; ROCHA, Viviana Loureiro; ROSSINI, Bruno Cesar; DOS SANTOS, Lucilene Delazari; ELGUI DE OLIVEIRA, Deilson. Epstein-Barr Virus miR-BARTs 7 and 9 modulate viral cycle, cell proliferation, and proteomic profiles in Burkitt lymphoma. **Tumour virus research**, Netherlands, p. 200276, Dec. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.tvr.2023.200276>.

CANDEIL, Laurent; GOURDIER, Isabelle; PEYRON, Delphine; VEZZIO, Nadia; COPOIS, Virginie; BIBEAU, Frederic; ORSETTI, Beatrice; SCHEFFER, George L; YCHOU, Marc; KHAN, Qasim A; POMMIER, Yves; PAU, Bernard; MARTINEAU, Pierre; DEL RIO, Maguy. ABCG2 overexpression in colon cancer cells resistant to SN38 and in irinotecan-treated metastases. **International journal of cancer**, United States, vol. 109, no. 6, pp. 848–854, May 2004a. <https://doi.org/10.1002/ijc.20032>.

CANDEIL, Laurent; GOURDIER, Isabelle; PEYRON, Delphine; VEZZIO, Nadia; COPOIS, Virginie; BIBEAU, Frederic; ORSETTI, Beatrice; SCHEFFER, George L; YCHOU, Marc; KHAN, Qasim A; POMMIER, Yves; PAU, Bernard; MARTINEAU, Pierre; DEL RIO, Maguy. ABCG2 overexpression in colon cancer cells resistant to SN38 and in irinotecan-treated metastases. **International journal of cancer**, United States, vol. 109, no. 6, pp. 848–854, May 2004b. <https://doi.org/10.1002/ijc.20032>.

CARDOSO, Eliza de Oliveira; SANTIAGO, Karina Basso; CONTI, Bruno José; CONTE, Fernanda Lopes; TASCA, Karen Ingrid; ROMAGNOLI, Graziela Gorete; DE ASSIS GOLIM, Marjorie; RAINHO, Cláudia Aparecida; BASTOS, Jairo Kenupp; SFORCIN, José Maurício. Brazilian green propolis: A novel tool to improve the cytotoxic and immunomodulatory action of docetaxel on MCF-7 breast cancer cells and on women monocyte. **Phytotherapy Research**, [N.p.], vol. 36, no. 1, pp. 448–461, 4 Jan. 2022. DOI: 10.1002/ptr.7345. Available at: <https://doi.org/10.1002/ptr.7345>.

CARLOS-REYES, Ángeles; LÓPEZ-GONZÁLEZ, José Sullivan; MENESES-FLORES, Manuel; GALLARDO-RINCÓN, Dolores; RUÍZ-GARCÍA, Erika; MARCHAT, Laurence A.; ASTUDILLO-DE LA VEGA, Horacio; HERNÁNDEZ DE LA CRUZ, Olga N.; LÓPEZ-CAMARILLO, César. Dietary Compounds as Epigenetic Modulating Agents in Cancer. **Frontiers in Genetics**, [N.p.], vol. 10, 1 Mar. 2019. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00079>.

CARVALHO, Paulo C; LIMA, Diogo B; LEPREVOST, Felipe V; SANTOS, Marlon D M; FISCHER, Juliana S G; AQUINO, Priscila F; MORESCO, James J; YATES, John R; BARBOSA, Valmir C. Integrated analysis of shotgun proteomic data with PatternLab for proteomics 4.0. **Nature Protocols**, England, vol. 11, no. 1, pp. 102–117, 10 Jan. 2016. <https://doi.org/10.1038/nprot.2015.133>.

CHABOT, G G; ABIGERGES, D; CATIMEL, G; CULINE, S; DE FORNI, M; EXTRA, J.-M.; MAHJOUBI, M; HÉRAIT, P; ARMAND, J.-P.; BUGAT, R; CLAVEL, M; MARTY, M E. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of irinotecan (CPT-11) and active metabolite SN-38 during phase I trials*. **Annals of Oncology**, [N.p.], vol. 6, no. 2, pp. 141–151, 1995. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a059109>.

CHAN, Godfrey Chi-Fung; CHEUNG, Ka-Wai; SZE, Daniel Man-Yuen. The Immunomodulatory and Anticancer Properties of Propolis. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, [N.p.], vol. 44, no. 3, pp. 262–273, 2013. DOI: 10.1007/s12016-012-8322-2. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12016-012-8322-2>.

CHEN, Siqi; XIE, Ping; COWAN, Matthew; HUANG, Hao; CARDENAS, Horacio; KEATHLEY, Russell; TANNER, Edward J; FLEMING, Gini F; MORONEY, John W; PANT, Alok; AKASHA, Azza M; DAVULURI, Ramana V; KOCHERGINSKY, Masha; ZHANG, Bin; MATEI, Daniela. Epigenetic priming enhances antitumor immunity in platinum-resistant ovarian cancer. **Journal of Clinical Investigation**, [N.p.], vol. 132, no. 14, 15 Jul. 2022. <https://doi.org/10.1172/JCI158800>.

CHEN, Wen-Feng; WANG, Ying; ZHANG, Wei-Xing; LIU, Zhen-Guo; XU, Bao-Hua; WANG, Hong-Fang. Methionine as a methyl donor regulates caste differentiation in the European honey bee (*Apis mellifera*). **Insect science**, Australia, Apr. 2020. <https://doi.org/10.1111/1744-7917.12788>.

CHEN, Xuelan; AGUSTINUS, Albert S.; LI, Jun; DIBONA, Melody; BAKHOUM, Samuel F. Chromosomal instability as a driver of cancer progression. **Nature Reviews Genetics**, [N.p.], vol. 26, no. January, 2024. <https://doi.org/10.1038/s41576-024-00761-7>.

CHEN, Ya; KIRCHMAIR, Johannes. Cheminformatics in Natural Product-based Drug Discovery. **Molecular Informatics**, [N.p.], vol. 39, no. 12, p. 2000171, 1 Dec. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/minf.202000171>. Available at: <https://doi.org/10.1002/minf.202000171>.

CHEN, Ziyi; DING, Wenwen; YANG, Xiaoxue; LU, Tiangong; LIU, Ying. Isoliquiritigenin, a potential therapeutic agent for treatment of inflammation-associated diseases. **Journal of Ethnopharmacology**, [N.p.], vol. 318, p. 117059, Jan. 2024. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117059. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874123009273>.

CHENG, Yuan; HE, Cai; WANG, Manni; MA, Xuelei; MO, Fei; YANG, Shengyong; HAN, Junhong; WEI, Xiawei. Targeting epigenetic regulators for cancer therapy: mechanisms and advances in clinical trials. **Signal transduction and targeted therapy**, [N.p.], vol. 4, p. 62, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0095-0>.

CHITTKA, Alexandra; CHITTKA, Lars. Epigenetics of Royalty. **PLoS Biology**, [N.p.], vol. 8, no. 11, p. e1000532, 24 Feb. 2010. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000532>.

CHOO, Malcolm Z. Y.; CHAI, Christina L. L. Promoting GAINs (Give Attention to Limitations in Assays) over PAINs Alerts: no PAINS, more GAINs. **ChemMedChem**, [N.p.], vol. 17, no. 7, pp. 1–8, 5 Apr. 2022. DOI: 10.1002/cmdc.202100710. Available at: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cmdc.202100710>.

CLOZEL, Thomas; YANG, ShaoNing; ELSTROM, Rebecca L; TAM, Wayne; MARTIN, Peter; KORMAKSSON, Matthias; BANERJEE, Samprit; VASANTHAKUMAR, Aparna; CULJKOVIC, Biljana; SCOTT, David W; WYMAN, Sarah; LESER, Micheal; SHAKNOVICH, Rita; CHADBURN, Amy; TABBO, Fabrizio; GODLEY, Lucy A; GASCOYNE, Randy D; BORDEN, Katherine L; INGHIRAMI, Giorgio; LEONARD, John P; MELNICK, Ari; CERCHIETTI, Leandro. Mechanism-Based Epigenetic Chemosensitization Therapy of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. **Cancer Discovery**, [N.p.], vol. 3, no. 9, pp. 1002–1019, 9 Sep. 2013. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0117>.

COLEY, Helen M. Development of Drug-Resistant Models. In: LANGDON, Simon P (ed.). **Cancer Cell Culture**. New Jersey: Humana Press, 2004. pp. 267–274. <https://doi.org/10.1385/1-59259-406-9:267>.

CORNARA, Laura; BIAGI, Marco; XIAO, Jianbo; BURLANDO, Bruno. Therapeutic Properties of Bioactive Compounds from Different Honeybee Products. **Frontiers in Pharmacology**, [N.p.], vol. 8, p. 412, 28 Jun. 2017a. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00412>.

CORNARA, Laura; BIAGI, Marco; XIAO, Jianbo; BURLANDO, Bruno. Therapeutic Properties of Bioactive Compounds from Different Honeybee Products. **Frontiers in Pharmacology**, [N.p.], vol. 8, p. 412, 28 Jun. 2017b. DOI: 10.3389/fphar.2017.00412. Available at: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2017.00412/full>. Accessed: 25 Aug. 2019.

COSSÍO, Fernando P; ESTELLER, Manel; BERDASCO, María. Towards a more precise therapy in cancer: Exploring epigenetic complexity. **Current Opinion in Chemical Biology**, [N.p.], vol. 57, pp. 41–49, Aug. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2020.04.008>.

COSTA, Pedro Mikael da Silva; SALES, Sarah Leyenne Alves; PINHEIRO, Daniel Pascoalino; PONTES, Larissa Queiroz; MARANHÃO, Sarah Sant’Anna; PESSOA, Claudia do Ó; FURTADO, Gilvan Pessoa; FURTADO, Cristiana Libardi Miranda. Epigenetic reprogramming in cancer: From

diagnosis to treatment. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, [N.p.], vol. 11, 2023. <https://doi.org/https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1116805>.

CRIDGE, Andrew; LEASK, Megan; DUNCAN, Elizabeth; DEARDEN, Peter. What Do Studies of Insect Polyphenisms Tell Us about Nutritionally-Triggered Epigenomic Changes and Their Consequences? **Nutrients**, [N.p.], vol. 7, no. 12, pp. 1787–1797, 23 Feb. 2015. <https://doi.org/10.3390/nu7031787>.

DAHLIN, Jayme L.; NISSINK, J. Willem M.; STRASSER, Jessica M.; FRANCIS, Subhashree; HIGGINS, Leeann; ZHOU, Hui; ZHANG, Zhiguo; WALTERS, Michael A. PAINS in the assay: Chemical mechanisms of assay interference and promiscuous enzymatic inhibition observed during a sulfhydryl-scavenging HTS. **Journal of Medicinal Chemistry**, [N.p.], vol. 58, no. 5, pp. 2091–2113, 2015. <https://doi.org/10.1021/jm5019093>.

DAVISON, Emma K; BRIMBLE, Margaret A. Natural product derived privileged scaffolds in drug discovery. **Current opinion in chemical biology**, England, vol. 52, pp. 1–8, Oct. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2018.12.007>.

DAWSON, Mark A. The cancer epigenome: Concepts, challenges, and therapeutic opportunities. **Science**, [N.p.], vol. 355, no. 6330, pp. 1147–1152, 17 Mar. 2017. <https://doi.org/10.1126/science.aam7304>.

DAWSON, Mark A.; KOUZARIDES, Tony. Cancer Epigenetics: From Mechanism to Therapy. **Cell**, [N.p.], vol. 150, no. 1, pp. 12–27, Jul. 2012a. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.06.013>.

DAWSON, Mark A.; KOUZARIDES, Tony. Cancer Epigenetics: From Mechanism to Therapy. **Cell**, [N.p.], vol. 150, no. 1, pp. 12–27, Jul. 2012b. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.013. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.06.013>.

DEFOSSEZ, Emmanuel; PITTELOUD, Camille; DESCOMBES, Patrice; GLAUSER, Gaétan; ALLARD, Pierre-Marie; WALKER, Tom W N; FERNANDEZ-CONRADI, Pilar; WOLFENDER, Jean-Luc; PELLISSIER, Loïc; RASMANN, Sergio. Spatial and evolutionary predictability of phytochemical diversity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [N.p.], vol. 118, no. 3, p. e2013344118, 19 Jan. 2021. DOI: 10.1073/pnas.2013344118. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.2013344118>.

DEKKER, Evelien; TANIS, Pieter J.; VLEUGELS, Jasper L A; KASI, Pashtoon M.; WALLACE, Michael B. Colorectal cancer. **The Lancet**, [N.p.], vol. 394, no. 10207, pp. 1467–1480, Oct. 2019. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0).

DICKMAN, Mark J; KUCHARSKI, Robert; MALESZKA, Ryszard; HURD, Paul J. Extensive histone post-translational modification in honey bees. **Insect biochemistry and molecular biology**, England, vol. 43, no. 2, pp. 125–137, Feb. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2012.11.003>.

DING, Meiling; BAO, Yiwen; LIANG, Huan; ZHANG, Xiongwei; LI, Bin; YANG, Rucong; ZENG, Nan. Potential mechanisms of formononetin against inflammation and oxidative stress: a review. **Frontiers in Pharmacology**, [N.p.], vol. 15, no. May, pp. 1–15, 2024. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1368765>.

DJOUMBOU FEUNANG, Yannick; EISNER, Roman; KNOX, Craig; CHEPELEV, Leonid; HASTINGS, Janna; OWEN, Gareth; FAHY, Eoin; STEINBECK, Christoph; SUBRAMANIAN, Shankar; BOLTON, Evan; GREINER, Russell; WISHART, David S. ClassyFire: automated chemical classification with a comprehensive, computable taxonomy. **Journal of Cheminformatics**, [N.p.], vol. 8, no. 1, p. 61, 2016. DOI: 10.1186/s13321-016-0174-y. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13321-016-0174-y>.

DO NASCIMENTO, Ticiano Gomes; DOS SANTOS ARRUDA, Rodolfo Elleson; DA CRUZ ALMEIDA, Erika Tayse; DOS SANTOS OLIVEIRA, José Marcos; BASÍLIO-JÚNIOR, Irinaldo Diniz; CELERINO DE MORAES PORTO, Isabel Cristina; RODRIGUES SABINO, Adilson; TONHOLO, Josealdo; GRAY, Alexander; EBEL, RuAngelie Edrada; CLEMENTS, Carol; ZHANG, Tong; WATSON, David George. Comprehensive multivariate correlations between climatic effect, metabolite-profile, antioxidant capacity and antibacterial activity of Brazilian red propolis metabolites during seasonal study. **Scientific Reports**, [N.p.], vol. 9, no. 1, p. 18293, 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-54591-3. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54591-3>.

DORNA, Dawid; GRABOWSKA, Adriana; PALUSZCZAK, Jarosław. Natural products modulating epigenetic mechanisms by affecting histone methylation/demethylation: Targeting cancer cells. **British Journal of Pharmacology**, [N.p.], vol. 182, no. 10, pp. 2137–2158, 1 May 2025. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.16237>. Available at: <https://doi.org/10.1111/bph.16237>.

DOS SANTOS, Ricardo N; FERREIRA, Leonardo G; ANDRICOPULO, Adriano D. Practices in Molecular Docking and Structure-Based Virtual Screening. **Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)**, United States, vol. 1762, pp. 31–50, 2018. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7756-7_3.

DOVESTON, Richard G.; TOSATTI, Paolo; DOW, Mark; FOLEY, Daniel J.; LI, Ho Yin; CAMPBELL, Amanda J.; HOUSE, David; CHURCHER, Ian; MARSDEN, Stephen P.; NELSON, Adam. A unified lead-oriented synthesis of over fifty molecular scaffolds. **Organic & Biomolecular Chemistry**, [N.p.], vol. 13, no. 3, pp. 859–865, 2015. DOI: 10.1039/C4OB02287D. Available at: <https://xlink.rsc.org/?DOI=C4OB02287D>.

EBRAHIMI, Nasim; AFSHINPOUR, Maral; FAKHR, Siavash Seifollahy; KALKHORAN, Paniz Ghasempour; SHADMAN-MANESH, Vida; ADELIAN, Samaneh; BEIRANVAND, Sheida; REZAEI-TAZANGI, Fatemeh; KHORRAM, Roya; HAMBLIN, Michael R; AREF, Amir Reza. Cancer stem

cells in colorectal cancer: Signaling pathways involved in stemness and therapy resistance. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, [N.p.], vol. 182, p. 103920, 2023. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.103920>.

EGAN, W J; MERZ, K M Jr; BALDWIN, J J. Prediction of drug absorption using multivariate statistics. **Journal of medicinal chemistry**, United States, vol. 43, no. 21, pp. 3867–3877, Oct. 2000. <https://doi.org/10.1021/jm000292e>.

EGGER, Gerda; LIANG, Gangning; APARICIO, Ana; JONES, Peter A. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. **Nature**, [N.p.], vol. 429, no. 6990, pp. 457–463, 2004. <https://doi.org/10.1038/nature02625>.

ELBATREEK, Mahmoud H; MAHDI, Ismail; OUCHARI, Wafae; MAHMOUD, Mona F; SOBEH, Mansour. Current advances on the therapeutic potential of pinocembrin: An updated review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [N.p.], vol. 157, p. 114032, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114032>. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332222014214>.

EMRAN, Talha Bin; SHAHRIAR, Asif; MAHMUD, Aar Rafi; RAHMAN, Tanjilur; ABIR, Mehedy Hasan; SIDDIQUEE, Mohd. Faijanur - Rob; AHMED, Hossain; RAHMAN, Nova; NAINU, Firzan; WAHYUDIN, Elly; MITRA, Saikat; DHAMA, Kuldeep; HABIBALLAH, Mahmoud M.; HAQUE, Shafiul; ISLAM, Ariful; HASSAN, Mohammad Mahmudul. Multidrug Resistance in Cancer: Understanding Molecular Mechanisms, Immunoprevention and Therapeutic Approaches. **Frontiers in Oncology**, [N.p.], vol. 12, no. June, pp. 1–38, 23 Jun. 2022. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.891652>.

ESTELLER, Manel. Epigenetics in Cancer. **New England Journal of Medicine**, [N.p.], vol. 358, no. 11, pp. 1148–1159, 13 Mar. 2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMra072067>.

ESTELLER, Manel. Epigenetics provides a new generation of oncogenes and tumour-suppressor genes. **British journal of cancer**, England, vol. 94, no. 2, pp. 179–183, Jan. 2006. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602918>.

FABBRI, Muller; GARZON, Ramiro; CIMMINO, Amelia; LIU, Zhongfa; ZANESI, Nicola; CALLEGARI, Elisa; LIU, Shujun; ALDER, Hansjuerg; COSTINEAN, Stefan; FERNANDEZ-CYMERING, Cecilia; VOLINIA, Stefano; GULER, Gulnur; MORRISON, Carl D; CHAN, Kenneth K; MARCUCCI, Guido; CALIN, George A; HUEBNER, Kay; CROCE, Carlo M. MicroRNA-29 family reverts aberrant methylation in lung cancer by targeting DNA methyltransferases 3A and 3B. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [N.p.], vol. 104, no. 40, pp. 15805–15810, 2 Oct. 2007. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707628104>.

FAN, Yingfang; MANSOOR, Najia; AHMAD, Tasneem; KHAN, Rafeeq Alam; CZEJKA, Martin; SHARIB, Syed; YANG, Dong-Hua; AHMED, Mansoor. Physiologically based pharmacokinetic modeling for predicting irinotecan exposure in human body. **Oncotarget**, United States, vol. 8, no. 29, pp. 48178–48185, Jul. 2017. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18380>.

FANG, Ming Zhu; WANG, Yimin; AI, Ni; HOU, Zhe; SUN, Yi; LU, Hong; WELSH, William; YANG, Chung S. Tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines. **Cancer research**, United States, vol. 63, no. 22, pp. 7563–7570, Nov. 2003.

FEEHLEY, Taylor; O'DONNELL, Charles W; MENDLEIN, John; KARANDE, Mahesh; MCCAULEY, Thomas. Drugging the epigenome in the age of precision medicine. **Clinical Epigenetics**, [N.p.], vol. 15, no. 1, p. 6, 11 Jan. 2023. <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01419-z>.

FELIX, Franciel Batista; VAGO, Juliana Priscila; FERNANDES, Débora de Oliveira; MARTINS, Débora Gonzaga; MOREIRA, Isabella Zaidan; GONÇALVES, William Antonio; COSTA, Walyson Coelho; ARAÚJO, Jessica Maria Dantas; QUEIROZ-JUNIOR, Celso Martins; CAMPOLINA-SILVA, Gabriel Henrique; SORIANI, Frederico Marianetti; SOUSA, Lirlândia Pires; GRESPAN, Renata; TEIXEIRA, Mauro Martins; PINHO, Vanessa. Biochanin A Regulates Key Steps of Inflammation Resolution in a Model of Antigen-Induced Arthritis via GPR30/PKA-Dependent Mechanism. **Frontiers in Pharmacology**, [N.p.], vol. 12, no. April, pp. 1–17, 2021. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.662308>.

FEOKTISTOVA, Maria; GESERICK, Peter; LEVERKUS, Martin. Crystal Violet Assay for Determining Viability of Cultured Cells. **Cold Spring Harbor protocols**, United States, vol. 2016, no. 4, p. pdb.prot087379, Apr. 2016. <https://doi.org/10.1101/pdb.prot087379>.

FINNIN, M S; DONIGIAN, J R; COHEN, A; RICHON, V M; RIFKIND, R A; MARKS, P A; BRESLOW, R; PAVLETICH, N P. Structures of a histone deacetylase homologue bound to the TSA and SAHA inhibitors. **Nature**, England, vol. 401, no. 6749, pp. 188–193, Sep. 1999. <https://doi.org/10.1038/43710>.

FORLI, Stefano; HUEY, Ruth; PIQUE, Michael E; SANNER, Michel F; GOODSELL, David S; OLSON, Arthur J. Computational protein–ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. **Nature Protocols**, [N.p.], vol. 11, no. 5, pp. 905–919, 14 May 2016. DOI: 10.1038/nprot.2016.051. Available at: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nprot.2016.051>.

FRANCE, Fernanda Aparecida dos Santos; MAEDA, Debora Kazumi; RODRIGUES, Ana Beatriz; ONO, Mai; LOPES NOGUEIRA MARCHETTI, Franciele; MARCHETTI, Marcos Martins; FAUSTINO MARTINS, Allana Cristina; GOMES, Roberto da Silva; RAINHO, Cláudia Aparecida. 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**, [N.p.], vol. 19, no. 1, 31 Dec. 2024. DOI: 10.1080/15592294.2024.2400423. Available at: <https://doi.org/10.1080/15592294.2024.2400423>.

FRANCHIN, Marcelo; CÓLON, David F; CASTANHEIRA, Fernanda V S; DA CUNHA, Marcos G; BUENO-SILVA, Bruno; ALENCAR, Severino M; CUNHA, Thiago M; ROSALEN, Pedro L. Vestitol Isolated from Brazilian Red Propolis Inhibits Neutrophils Migration in the Inflammatory Process: Elucidation of the Mechanism of Action. **Journal of natural products**, United States, vol. 79, no. 4, pp. 954–960, Apr. 2016. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00938>.

FRANCHIN, Marcelo; COLÓN, David F; DA CUNHA, Marcos G; CASTANHEIRA, Fernanda V S; SARAIVA, André L L; BUENO-SILVA, Bruno; ALENCAR, Severino M; CUNHA, Thiago M; ROSALEN, Pedro L. Neovestitol, an isoflavonoid isolated from Brazilian red propolis, reduces acute and chronic inflammation: involvement of nitric oxide and IL-6. **Scientific reports**, England, vol. 6, p. 36401, Nov. 2016. <https://doi.org/10.1038/srep36401>.

FRANKEN, Nicolaas A P; RODERMOND, Hans M; STAP, Jan; HAVEMAN, Jaap; VAN BREE, Chris. Clonogenic assay of cells in vitro. **Nature Protocols**, [N.p.], vol. 1, no. 5, pp. 2315–2319, 24 Feb. 2006. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.339>.

FRAUNHOFFER, Nicolas A; MORENO VEGA, Aura I; ABUELAFIA, Analía Meilerman; MORVAN, Marie; LEBARBIER, Emilie; MARY-HUARD, Tristan; ZIMMERMANN, Michael T; LOMBERK, Gwen; URRUTIA, Raul; DUSSETTI, Nelson; BLUM, Yuna; NICOLLE, Remy; IOVANNA, Juan. Priming therapy by targeting enhancer-initiated pathways in patient-derived pancreatic cancer cells. **eBioMedicine**, [N.p.], vol. 92, p. 104602, 1 Jun. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104602>.

GALLOIS, Claire; PERNOT, Simon; ZAAANAN, Aziz; TAIEB, Julien. Colorectal Cancer: Why Does Side Matter? **Drugs**, [N.p.], vol. 78, no. 8, pp. 789–798, 22 Jun. 2018. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0921-7>.

GHOSE, A K; VISWANADHAN, V N; WENDOLOSKI, J J. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. **Journal of combinatorial chemistry**, United States, vol. 1, no. 1, pp. 55–68, Jan. 1999. <https://doi.org/10.1021/cc9800071>.

GLEESON, M Paul. Generation of a Set of Simple, Interpretable ADMET Rules of Thumb. **Journal of Medicinal Chemistry**, [N.p.], vol. 51, no. 4, pp. 817–834, 1 Feb. 2008. DOI: 10.1021/jm701122q. Available at: <https://doi.org/10.1021/jm701122q>.

GOMES, Karolina Oliveira; MESSIAS DA SILVA, Lorena Cristina Fernandes; DOS SANTOS, Rebeca Dias; PRADO, Bruno Alcântara; DA SILVA MONTES, Patrícia; SILVA RODRIGUES, Letícia Fernandes; DE ARAÚJO, Marta Oliveira; BILAC, Carla Azevedo; FREIRE, Daniel Oliveira; GRIS, Eliana Fortes; RODRIGUES DA SILVA, Izabel Cristina; DE SÁ BARRETO, Livia Cristina Lira; ORSI, Daniela Castilho. Chemical characterization and antibacterial activities of Brazilian propolis

extracts from *Apis mellifera* bees and stingless bees (Meliponini). **PLOS ONE**, United States, vol. 19, no. 7, p. e0307289, 16 Jul. 2024. DOI: 10.1371/journal.pone.0307289. Available at: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0307289>.

GONGORA, Céline; CANDEIL, Laurent; VEZZIO, Nadia; COPOIS, Virginie; DENIS, Vincent; BAREIL, Corinne; MOLINA, Franck M; FRASLON, Caroline; FRASLON, Caroline; CONSEILLER, Emmanuel; PAU, Bernard; MARTINEAU, Pierre; DEL RIO, Maguy. Altered expression of cell proliferation-related and interferon-stimulated genes in colon cancer cells resistant to SN38. **Cancer Biology & Therapy**, [N.p.], vol. 7, no. 6, pp. 822–832, 1 Jun. 2008. <https://doi.org/10.4161/cbt.7.6.5838>.

GONGORA, Céline; VEZZIO-VIE, Nadia; TUDURI, Sandie; DENIS, Vincent; CAUSSE, Annick; AUZANNEAU, Céline; COLLOD-BEROU, Gwenaëlle; COQUELLE, Arnaud; PASERO, Philippe; POURQUIER, Philippe; MARTINEAU, Pierre; DEL RIO, Maguy. New Topoisomerase I mutations are associated with resistance to camptothecin. **Molecular Cancer**, [N.p.], vol. 10, no. 1, p. 64, 2011. DOI: 10.1186/1476-4598-10-64. Available at: <http://www.molecular-cancer.com/content/10/1/64>.

GU, Zuguang; EILS, Roland; SCHLESNER, Matthias. Complex heatmaps reveal patterns and correlations in multidimensional genomic data. **Bioinformatics**, England, vol. 32, no. 18, pp. 2847–2849, 15 Sep. 2016. DOI: 10.1093/bioinformatics/btw313. Available at: <https://academic.oup.com/bioinformatics/article/32/18/2847/1743594>.

GULATI, Parul; KOHLI, Surbhi; NARANG, Ankita; BRAHMACHARI, Vani. Mining histone methyltransferases and demethylases from whole genome sequence. **Journal of biosciences**, India, vol. 45, 2020.

HAJIRAHIMKHAN, Atieh; HOWELL, Caitlin; BARTOM, Elizabeth T; DONG, Huali; LANTVIT, Daniel D; XUEI, Xiaoling; CHEN, Shao-Nong; PAULI, Guido F; BOLTON, Judy L; CLARE, Susan E; KHAN, Seema A; DIETZ, Birgit M. Breast cancer prevention with liquiritigenin from licorice through the inhibition of aromatase and protein biosynthesis in high-risk women's breast tissue. **Scientific Reports**, [N.p.], vol. 13, no. 1, p. 8734, 2023. DOI: 10.1038/s41598-023-34762-z. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34762-z>.

HANAHAN, Douglas. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. **Cancer Discovery**, [N.p.], vol. 12, no. 1, pp. 31–46, 12 Jan. 2022a. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>.

HANAHAN, Douglas. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. **Cancer Discovery**, [N.p.], vol. 12, no. 1, pp. 31–46, 12 Jan. 2022b. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059. Available at: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>.

HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. The hallmarks of cancer. **Elsevier**, vol. 100, no. 1, pp. 57–70, 7 Jan. 2000. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9).

HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. **Cell**, [N.p.], vol. 144, no. 5, pp. 646–674, 24 Feb. 2011a. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.

HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. **Cell**, [N.p.], vol. 144, no. 5, pp. 646–674, 24 Feb. 2011b. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867411001279>.

HARRISON, Luke R.E.; MICHA, Dimitra; BRANDENBURG, Martin; SIMPSON, Kathryn L; MORROW, Christopher J; DENNENY, Olive; HODGKINSON, Cassandra; YUNUS, Zaira; DEMPSEY, Clare; ROBERTS, Darren; BLACKHALL, Fiona; MAKIN, Guy; DIVE, Caroline. Hypoxic human cancer cells are sensitized to BH-3 mimetic-induced apoptosis via downregulation of the Bcl-2 protein Mcl-1. **Journal of Clinical Investigation**, United States, vol. 121, no. 3, pp. 1075–1087, 1 Mar. 2011. DOI: 10.1172/JCI43505. Available at: <http://www.jci.org/articles/view/43505>.

HASSAN, Mohamed; TRUNG, Vu; BEDI, Deepa; SHADDOX, Sage; GUNTURU, Dilip; YATES, Clayton; DATTA, Pran; SAMUEL, Temesgen. Interference with pathways activated by topoisomerase inhibition alters the surface expression of PD-L1 and MHC I in colon cancer cells. **Oncology Letters**, [N.p.], vol. 25, no. 1, p. 41, 9 Dec. 2022. DOI: 10.3892/ol.2022.13628. Available at: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2022.13628>.

HAWKINS, Edwin D; HOMMEL, Mirja; TURNER, Marian L; BATTYE, Francis L; MARKHAM, John F; HODGKIN, Philip D. Measuring lymphocyte proliferation, survival and differentiation using CFSE time-series data. **Nature Protocols**, England, vol. 2, no. 9, pp. 2057–2067, 23 Sep. 2007. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.297>.

HAYDAK, Mykola H. Honey Bee Nutrition. **Annual Review of Entomology**, [N.p.], vol. 15, no. 1, pp. 143–156, 1 Jan. 1970. <https://doi.org/10.1146/annurev.en.15.010170.001043>.

HE, Jun; QIU, Zejing; FAN, Jingjing; XIE, Xiaohong; SHENG, Qinsong; SUI, Xinbing. Drug tolerant persister cell plasticity in cancer: a revolutionary strategy for more effective anticancer therapies. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, [N.p.], vol. 9, no. 1, p. 209, 14 Aug. 2024. DOI: 10.1038/s41392-024-01891-4. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01891-4>.

HE, Xu Jiang; ZHOU, Lin Bin; PAN, Qi Zhong; BARRON, Andrew B; YAN, Wei Yu; ZENG, Zhi Jiang. Making a queen: an epigenetic analysis of the robustness of the honeybee (*Apis mellifera*) queen developmental pathway. **Molecular ecology**, England, vol. 26, no. 6, pp. 1598–1607, Mar. 2017. <https://doi.org/10.1111/mec.13990>.

HEVENER, Kirk E; ZHAO, Wei; BALL, David M; BABAOGLU, Kerim; QI, Jianjun; WHITE, Stephen W; LEE, Richard E. Validation of Molecular Docking Programs for Virtual Screening against Dihydropteroate Synthase. **Journal of Chemical Information and Modeling**, [N.p.], vol. 49, no. 2, pp. 444–460, 23 Feb. 2009. DOI: 10.1021/ci800293n. Available at: <https://doi.org/10.1021/ci800293n>.

HOFFARTH, S.; ZITZER, A.; WIEWRODT, R.; HÄHNEL, P. S.; BEYER, V.; KREFT, A.; BIESTERFELD, S.; SCHULER, M. pp32/PHAPI determines the apoptosis response of non-small-cell lung cancer. **Cell Death and Differentiation**, [N.p.], vol. 15, no. 1, pp. 161–170, 2008. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402256>.

HOLOHAN, Caitriona; VAN SCHAEYBROECK, Sandra; LONGLEY, Daniel B; JOHNSTON, Patrick G. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. **Nature Reviews Cancer**, [N.p.], vol. 13, no. 10, pp. 714–726, 24 Oct. 2013. <https://doi.org/10.1038/nrc3599>.

HORIKOSHI, Nobuo; SHARMA, Dharmendra; LEONARD, Fransisca; PANDITA, Raj K; CHARAKA, Vijaya K; HAMBARDE, Shashank; HORIKOSHI, Nobuko T; GAUR KHAITAN, Puja; CHAKRABORTY, Sharmistha; COTE, Jacques; GODIN, Biana; HUNT, Clayton R; PANDITA, Tej K. Pre-existing H4K16ac levels in euchromatin drive DNA repair by homologous recombination in S-phase. **Communications biology**, England, vol. 2, p. 253, 2019. <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0498-z>.

HOSOKAWA, Mika; TANAKA, Shota; UEDA, Kumiko; IWAKAWA, Seigo. Different Schedule-Dependent Effects of Epigenetic Modifiers on Cytotoxicity by Anticancer Drugs in Colorectal Cancer Cells. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, Japan, vol. 40, no. 12, pp. 2199–2204, Dec. 2017. <https://doi.org/10.1248/bpb.b17-00439>.

HOSSAIN, Rajib; QUISPE, Cristina; KHAN, Rasel Ahmed; SAIKAT, Abu Saim Mohammad; RAY, Pranta; ONGALBEK, Damira; YESKALIYEVA, Balakyz; JAIN, Divya; SMERIGLIO, Antonella; TROMBETTA, Domenico; KIANI, Roghayeh; KOBARFARD, Farzad; MOJGANI, Naheed; SAFFARIAN, Parvaneh; AYATOLLAHI, Seyed Abdulmajid; SARKAR, Chandan; ISLAM, Mohammad Torequl; KERIMAN, Dilhun; UÇAR, Arserim; MARTORELL, Miquel; SUREDA, Antoni; PINTUS, Gianfranco; BUTNARIU, Monica; SHARIFI-RAD, Javad; CHO, William C. Propolis: An update on its chemistry and pharmacological applications. **Chinese medicine**, England, vol. 17, no. 1, p. 100, Aug. 2022a. <https://doi.org/10.1186/s13020-022-00651-2>.

HOSSAIN, Rajib; QUISPE, Cristina; KHAN, Rasel Ahmed; SAIKAT, Abu Saim Mohammad; RAY, Pranta; ONGALBEK, Damira; YESKALIYEVA, Balakyz; JAIN, Divya; SMERIGLIO, Antonella; TROMBETTA, Domenico; KIANI, Roghayeh; KOBARFARD, Farzad; MOJGANI, Naheed; SAFFARIAN, Parvaneh; AYATOLLAHI, Seyed Abdulmajid; SARKAR, Chandan; ISLAM, Mohammad Torequl; KERIMAN, Dilhun; UÇAR, Arserim; MARTORELL, Miquel; SUREDA, Antoni; PINTUS, Gianfranco; BUTNARIU, Monica; SHARIFI-RAD, Javad; CHO, William C. Propolis: An update on its chemistry and pharmacological applications. **Chinese medicine**, England, vol. 17, no. 1, p. 100, 26 Aug. 2022b. DOI: 10.1186/s13020-022-00651-2. Available at: <https://cmjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13020-022-00651-2>.

HSIEH, Hui Hsia; KUO, Min Zhan; CHEN, I. An; LIN, Chien Ju; HSU, Victor; HUANGFU, Wei Chun; WU, Tien Yuan. Epigenetic Modifications as Novel Therapeutic Strategies of Cancer Chemoprevention by Phytochemicals. **Pharmaceutical Research**, [N.p.], vol. 42, no. 1, pp. 69–78, 2025. DOI: 10.1007/s11095-024-03810-2. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11095-024-03810-2>.

HU, Jinye; CAO, Shuyuan; ZHANG, Zhan; WANG, Li; WANG, Di; WU, Qian; LI, Lei. Effects of caffeic acid on epigenetics in the brain of rats with chronic unpredictable mild stress. **Mol Med Rep**, Department of Health Inspection and Quarantine and Ministry of Education Key Lab for Modern Toxicology, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 211166, P.R. China, vol. 22, no. 6, pp. 5358–5368, 2020. DOI: 10.3892/mmr.2020.11609. Available at: <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11609>.

HUANG, Shuai; ZHANG, Cui-Ping; WANG, Kai; LI, George Q; HU, Fu-Liang. Recent advances in the chemical composition of propolis. **Molecules (Basel, Switzerland)**, Switzerland, vol. 19, no. 12, pp. 19610–19632, Nov. 2014a. <https://doi.org/10.3390/molecules191219610>.

HUANG, Shuai; ZHANG, Cui-Ping; WANG, Kai; LI, George Q; HU, Fu-Liang. Recent advances in the chemical composition of propolis. **Molecules (Basel, Switzerland)**, Switzerland, vol. 19, no. 12, pp. 19610–19632, Nov. 2014b. <https://doi.org/10.3390/molecules191219610>.

HUGHES, Jason D; BLAGG, Julian; PRICE, David A; BAILEY, Simon; DECRESCENZO, Gary A; DEVRAJ, Rajesh V; ELLSWORTH, Edmund; FOBIAN, Yvette M; GIBBS, Michael E; GILLES, Richard W; GREENE, Nigel; HUANG, Enoch; KRIEGER-BURKE, Teresa; LOESEL, Jens; WAGER, Travis; WHITELEY, Larry; ZHANG, Yao. Physiochemical drug properties associated with in vivo toxicological outcomes. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, England, vol. 18, no. 17, pp. 4872–4875, Sep. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.07.071>.

IRSHAD, Rasha; HUSAIN, Mohammad. Natural products in the reprogramming of cancer epigenetics. **Toxicology and applied pharmacology**, United States, vol. 417, p. 115467, Apr. 2021a. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115467>.

IRSHAD, Rasha; HUSAIN, Mohammad. Natural products in the reprogramming of cancer epigenetics. **Toxicology and applied pharmacology**, United States, vol. 417, p. 115467, Apr. 2021b. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115467>.

ISSA, Jean-Pierre. The Two-Hit Hypothesis Meets Epigenetics. **Cancer Research**, [N.p.], vol. 82, no. 7, pp. 1167–1169, 1 Apr. 2022. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-22-0405>.

IWASHINA, Tsukasa. The Structure and Distribution of the Flavonoids in Plants. **Journal of Plant Research**, [N.p.], vol. 113, no. 3, pp. 287–299, 2000. DOI: 10.1007/PL00013940. Available at: <https://doi.org/10.1007/PL00013940>.

JAKALIAN, Araz; JACK, David B; BAYLY, Christopher I. Fast, efficient generation of high-quality atomic charges. AM1-BCC model: II. Parameterization and validation. **Journal of Computational Chemistry**, United States, vol. 23, no. 16, pp. 1623–1641, 18 Dec. 2002. DOI: 10.1002/jcc.10128. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcc.10128>.

JASEK, Karin; KUBATKA, Peter; SAMEC, Marek; LISKOVA, Alena; SMEJKAL, Karel; VYBOHOVA, Desanka; BUGOS, Ondrej; BISKUPSKA-BODOVA, Kristina; BIELIK, Tibor; ZUBOR, Pavol; DANKO, Jan; ADAMKOV, Marian; KWON, Taeg Kyu; BÜSSELBERG, Dietrich. DNA Methylation Status in Cancer Disease: Modulations by Plant-Derived Natural Compounds and Dietary Interventions. **Biomolecules**, [N.p.], vol. 9, no. 7, p. 289, 18 Jul. 2019. <https://doi.org/10.3390/biom9070289>.

JENSEN, Niels F; STENVANG, Jan; BECK, Mette K; HANÁKOVÁ, Barbora; BELLING, Kirstine C; DO, Khoa N; VIUFF, Birgitte; NYGÅRD, Sune B; GUPTA, Ramneek; RASMUSSEN, Mads H; TARPGAARD, Line S; HANSEN, Tine P.; BUDINSKÁ, Eva; PFEIFFER, Per; BOSMAN, Fred; TEJPAR, Sabine; ROTH, Arnaud; DELORENZI, Mauro; ANDERSEN, Claus L; RØMER, Maria U; BRÜNNER, Nils; MOREIRA, José M A. Establishment and characterization of models of chemotherapy resistance in colorectal cancer: Towards a predictive signature of chemoresistance. **Molecular Oncology**, [N.p.], vol. 9, no. 6, pp. 1169–1185, 1 Jun. 2015a. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.02.008>.

JENSEN, Niels F; STENVANG, Jan; BECK, Mette K; HANÁKOVÁ, Barbora; BELLING, Kirstine C; DO, Khoa N; VIUFF, Birgitte; NYGÅRD, Sune B; GUPTA, Ramneek; RASMUSSEN, Mads H; TARPGAARD, Line S; HANSEN, Tine P.; BUDINSKÁ, Eva; PFEIFFER, Per; BOSMAN, Fred; TEJPAR, Sabine; ROTH, Arnaud; DELORENZI, Mauro; ANDERSEN, Claus L; RØMER, Maria U; BRÜNNER, Nils; MOREIRA, José M A. Establishment and characterization of models of chemotherapy resistance in colorectal cancer: Towards a predictive signature of chemoresistance. **Molecular Oncology**, [N.p.], vol. 9, no. 6, pp. 1169–1185, 1 Jun. 2015b. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.02.008>. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.02.008>.

JEUGHT, Kevin Van der; XU, Han-Chen; LI, Yu-Jing; LU, Xiong-Bin; JI, Guang. Drug resistance and new therapies in colorectal cancer. **World Journal of Gastroenterology**, United States, vol. 24, no. 34, pp. 3834–3848, 14 Sep. 2018. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i34.3834>.

JING WU, Matko Kalac. Propolis and its Active Component, Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE), Modulate breast Cancer Therapeutic Targets via an Epigenetically Mediated Mechanism of Action. **Journal of Cancer Science & Therapy**, [N.p.], vol. 05, no. 10, pp. 334–342, 2013. DOI: 10.4172/1948-5956.1000224. Available at: <https://www.omicsonline.org/propolis-and-its-active-component-caffeic>

acid-phenethyl-ester-cape-modulate-breast-cancer-therapeutic-targets-1948-5956.1000224.php?aid=19706.

JONES, Peter A; BAYLIN, Stephen B. The epigenomics of cancer. **Cell**, United States, vol. 128, no. 4, pp. 683–692, Feb. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.01.029>.

JONES, Peter A; OHTANI, Hitoshi; CHAKRAVARTHY, Ankur; DE CARVALHO, Daniel D. Epigenetic therapy in immune-oncology. **Nature Reviews Cancer**, [N.p.], vol. 19, no. 3, pp. 151–161, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0109-9>.

KALA, Rishabh; SHAH, Harsh N; MARTIN, Samantha L; TOLLEFSBOL, Trygve O. Epigenetic-based combinatorial resveratrol and pterostilbene alters DNA damage response by affecting SIRT1 and DNMT enzyme expression, including SIRT1-dependent γ -H2AX and telomerase regulation in triple-negative breast cancer. **BMC Cancer**, [N.p.], vol. 15, no. 1, p. 672, 2015. DOI: 10.1186/s12885-015-1693-z. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1693-z>.

KANE, M F; LODA, M; GAIDA, G M; LIPMAN, J; MISHRA, R; GOLDMAN, H; JESSUP, J M; KOLODNER, R. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. **Cancer research**, United States, vol. 57, no. 5, pp. 808–811, Mar. 1997.

KASHIWAKURA, Jun-ichi; YOSHIHARA, Mari; SAITOH, Kodai; KAGOHASHI, Kota; SASAKI, Yuto; KOBAYASHI, Fuki; INAGAKI, Iori; KITAI, Yuichi; MUROMOTO, Ryuta; MATSUDA, Tadashi. Propolis suppresses cytokine production in activated basophils and basophil-mediated skin and intestinal allergic inflammation in mice. **Allergology International**, [N.p.], vol. 70, no. 3, pp. 360–367, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.11.005>. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1323893020301490>.

KASOTE, Deepak; BANKOVA, Vassya; VILJOEN, Alvaro M. Propolis: chemical diversity and challenges in quality control. **Phytochemistry Reviews**, [N.p.], vol. 21, no. 6, pp. 1887–1911, 2022a. <https://doi.org/10.1007/s11101-022-09816-1>.

KASOTE, Deepak; BANKOVA, Vassya; VILJOEN, Alvaro M. Propolis: chemical diversity and challenges in quality control. **Phytochemistry Reviews**, [N.p.], vol. 21, no. 6, pp. 1887–1911, 2022b. DOI: 10.1007/s11101-022-09816-1. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11101-022-09816-1>.

KEDHARI SUNDARAM, Madhumitha; HUSSAIN, Arif; HAQUE, Shafiul; RAINA, Ritu; AFROZE, Nazia. Quercetin modifies 5'CpG promoter methylation and reactivates various tumor suppressor genes by modulating epigenetic marks in human cervical cancer cells. **Journal of Cellular Biochemistry**, [N.p.], vol. 120, no. 10, pp. 18357–18369, 6 Oct. 2019. DOI: 10.1002/jcb.29147. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcb.29147>.

KEUM, NaNa; GIOVANNUCCI, Edward. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, [N.p.], vol. 16, no. 12, pp. 713–732, 27 Dec. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0189-8>.

KHAN, Mohammad Imran; RATH, Suvasmita; ADHAMI, Vaqar Mustafa; MUKHTAR, Hasan. Targeting epigenome with dietary nutrients in cancer: Current advances and future challenges. **Pharmacological research**, Netherlands, vol. 129, pp. 375–387, Mar. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.12.008>.

KHAN, Mohd Tauseef; MOHANTY, Sneha; DEVI, Sunita; SHARMA, Sapna; TRIPATHI, Prabhanshu. Dietary Flavonoid, Gut Microbiota, and Intestinal Diseases: A Review With Bibliometric Trends and Research Insights. **Molecular Nutrition & Food Research**, [N.p.], vol. 70, no. 1, p. e70368, 16 Jan. 2026. DOI: 10.1002/mnfr.70368. Available at: <https://doi.org/10.1002/mnfr.70368>.

KIM, Jin C; SHIN, Eui S.; KIM, Chan W; ROH, Seon A.; CHO, Dong H.; NA, Young S.; KIM, Tae W; KIM, Moon B; HYUN, Young L.; RO, Seonggu; KIM, Seon Y; KIM, Yong S. In vitro evaluation of histone deacetylase inhibitors as combination agents for colorectal cancer. **Anticancer research**, [N.p.], vol. 29, no. 8, pp. 3027–34, Aug. 2009.

KIM, Sunghwan; THIESSEN, Paul A; CHENG, Tiejun; YU, Bo; BOLTON, Evan E. An update on PUG-REST: RESTful interface for programmatic access to PubChem. **Nucleic Acids Research**, NIH, Natl Ctr Biotechnol Informat, Natl Lib Med, US DEPT HHS, Bethesda, MD 20894 USA, vol. 46, no. W1, pp. W563–W570, 2 Jul. 2018. DOI: 10.1093/nar/gky294. Available at: <https://academic.oup.com/nar/article/46/W1/W563/4990016>.

KINZLER, Kenneth W; VOGELSTEIN, Bert. Gatekeepers and caretakers. **Nature**, [N.p.], vol. 386, no. 6627, 1997.

KNUDSON, Alfred George. Antioncogenes and human cancer. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, United States, vol. 90, no. 23, pp. 10914–10921, Dec. 1993. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.23.10914>.

KNUDSON, Alfred George. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, United States, vol. 68, no. 4, pp. 820–823, Apr. 1971. <https://doi.org/10.1073/pnas.68.4.820>.

KOEHN, Frank E.; CARTER, Guy T. The evolving role of natural products in drug discovery. [N.p.], vol. 4, no. 3, 2005. <https://doi.org/10.1038/nrd1657>.

KRESO, Antonija; O'BRIEN, Catherine A; VAN GALEN, Peter; GAN, Olga I; NOTTA, Faiyaz; BROWN, Andrew M K; NG, Karen; MA, Jing; WIENHOLDS, Erno; DUNANT, Cyrille; POLLETT, Aaron; GALLINGER, Steven; MCPHERSON, John; MULLIGHAN, Charles G; SHIBATA, Darryl; DICK, John E. Variable Clonal Repopulation Dynamics Influence Chemotherapy Response in Colorectal Cancer. **Science**, [N.p.], vol. 339, no. 6119, pp. 543–548, 1 Feb. 2013. <https://doi.org/10.1126/science.1227670>.

KUMAR, Santosh; SHERMAN, Michael Y. Resistance to TOP-1 Inhibitors: Good Old Drugs Still Can Surprise Us. **International Journal of Molecular Sciences**, Switzerland, vol. 24, no. 8, p. 7233, 13 Apr. 2023. <https://doi.org/10.3390/ijms24087233>.

KUROPATNICKI, Andrzej K; SZLISZKA, Ewelina; KROL, Wojciech. Historical Aspects of Propolis Research in Modern Times. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, United States, vol. 2013, pp. 1–11, 2013. DOI: 10.1155/2013/964149. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/ecam/2013/964149/>.

KURT, Louise U; CLASEN, Milan A; SANTOS, Marlon D M; SOUZA, Tatiana A C B; ANDREASSA, Emanuella C; LYRA, Eduardo B; LIMA, Diogo B; GOZZO, Fabio C; CARVALHO, Paulo C. RawVegetable - A data assessment tool for proteomics and cross-linking mass spectrometry experiments. **Journal of proteomics**, Netherlands, vol. 225, p. 103864, Aug. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.103864>.

LAISNÉ, Marthe; LUPIEN, Mathieu; VALLOT, Céline. Epigenomic heterogeneity as a source of tumour evolution. **Nature Reviews Cancer**, [N.p.], vol. 25, no. January, pp. 7–26, 2024. <https://doi.org/10.1038/s41568-024-00757-9>.

LEE, Michael S; MENTER, David G; KOPETZ, Scott. Right Versus Left Colon Cancer Biology: Integrating the Consensus Molecular Subtypes. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, Huntington NY, USA, vol. 15, no. 3, pp. 411–419, Mar. 2017. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0038>.

LEE, Won Jun; SHIM, Joong-Youn; ZHU, Bao Ting. Mechanisms for the Inhibition of DNA Methyltransferases by Tea Catechins and Bioflavonoids. **Molecular Pharmacology**, [N.p.], vol. 68, no. 4, pp. 1018–1030, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1124/mol.104.008367>. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026895X24064988>.

LEE, Won Jun; ZHU, Bao Ting. Inhibition of DNA methylation by caffeic acid and chlorogenic acid, two common catechol-containing coffee polyphenols. **Carcinogenesis**, [N.p.], vol. 27, no. 2, pp. 269–277, 1 Feb. 2006. DOI: 10.1093/carcin/bgi206. Available at: <http://academic.oup.com/carcin/article/27/2/269/2476070/Inhibition-of-DNA-methylation-by-caffeic-acid-and>.

LERI, Manuela; SCUTO, Maria; ONTARIO, Maria L; CALABRESE, Vittorio; CALABRESE, Edward J; BUCCIANTINI, Monica; STEFANI, Massimo. Healthy Effects of Plant Polyphenols: Molecular Mechanisms. [*N.p.*], vol. 21, no. 4, 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21041250>.

LI, Chen; RUAN, Hong Qiang; LIU, Yan Sheng; XU, Meng Jie; DAI, Jie; SHENG, Quan Hu; TAN, Ye Xiong; YAO, Zhen Zhen; WANG, Hong Yang; WU, Jia Rui; ZENG, Rong. Quantitative proteomics reveal up-regulated protein expression of the SET complex associated with hepatocellular carcinoma. **Journal of Proteome Research**, [*N.p.*], vol. 11, no. 2, pp. 871–885, 2012. <https://doi.org/10.1021/pr2006999>.

LI, Lin; WANG, Yinsheng. Cross-talk between the H3K36me3 and H4K16ac histone epigenetic marks in DNA double-strand break repair. **The Journal of biological chemistry**, England, vol. 292, no. 28, pp. 11951–11959, 14 Jul. 2017. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.788224>.

LI, Xiaojuan; LI, Xumei; LIU, Guoxiang; ZHOU, Luwei; LIU, Yisa; DOU, Tong; CHEN, Xu; WANG, Juan. ANP32A Knockdown Attenuates the Malignant Biological Behavior of Colorectal Cancer Cells by Suppressing Epithelial-mesenchymal Transition and ERK Activation. **Journal of Cancer**, [*N.p.*], vol. 14, no. 15, pp. 2759–2770, 2023. <https://doi.org/10.7150/jca.84687>.

LI, Yangkun; MU, Lei; LI, Yanqi; MI, Yulong; HU, Yibing; LI, Xiaolan; TAO, Deding; QIN, Jichao. Golgi dispersal in cancer stem cells promotes chemoresistance of colorectal cancer via the Golgi stress response. **Cell Death & Disease**, [*N.p.*], vol. 15, no. 6, p. 417, 15 Jun. 2024. DOI: 10.1038/s41419-024-06817-0. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06817-0>.

LI, Yimin; GAN, Yaqi; LIU, Jiabin; LI, Juanni; ZHOU, Zhengwei; TIAN, Ruotong; SUN, Ruizheng; LIU, Jiaqi; XIAO, Qing; LI, Yuanyuan; LU, Pengyan; PENG, Yulong; PENG, Yuqian; SHU, Guang; YIN, Gang. Downregulation of MEIS1 mediated by ELFN1-AS1/EZH2/DNMT3a axis promotes tumorigenesis and oxaliplatin resistance in colorectal cancer. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, England, vol. 7, no. 1, p. 87, 30 Mar. 2022. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00902-6>.

LIANG, Chun-Chi; PARK, Ann Y; GUAN, Jun-Lin. In vitro scratch assay: a convenient and inexpensive method for analysis of cell migration in vitro. **Nature Protocols**, [*N.p.*], vol. 2, no. 2, pp. 329–333, 24 Feb. 2007. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.30>.

LIANG, Fang; ZHANG, Hao; GAO, Hui; CHENG, Duo; ZHANG, Nan; DU, Jie; YUE, Junmin; DU, Peng; ZHAO, Beibei; YIN, Lu. Liquiritigenin decreases tumorigenesis by inhibiting DNMT activity and increasing BRCA1 transcriptional activity in triple-negative breast cancer. **Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)**, Switzerland, vol. 246, no. 4, pp. 459–466, Feb. 2021. <https://doi.org/10.1177/1535370220957255>.

LIPINSKI, C A; LOMBARDO, F; DOMINY, B W; FEENEY, P J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced drug delivery reviews**, Netherlands, vol. 46, nos. 1–3, pp. 3–26, Mar. 2001. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0).

LIU, Ya-Ping; ZHENG, Can-Can; HUANG, Yun-Na; HE, Ming-Liang; XU, Wen Wen; LI, Bin. Molecular mechanisms of chemo- and radiotherapy resistance and the potential implications for cancer treatment. **MedComm**, China, vol. 2, no. 3, pp. 315–340, Sep. 2021. <https://doi.org/10.1002/mco2.55>.

LIVAK, Kenneth J; SCHMITTGEN, Thomas D. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2– $\Delta\Delta$ CT Method. **Methods**, United States, vol. 25, no. 4, pp. 402–408, Dec. 2001. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>.

LOBELL, Mario; HENDRIX, Martin; HINZEN, Berthold; KELDENICH, Jörg; MEIER, Heinrich; SCHMECK, Carsten; SCHOHE-LOOP, Rudolf; WUNBERG, Tobias; HILLISCH, Alexander. In Silico ADMET Traffic Lights as a Tool for the Prioritization of HTS Hits. **ChemMedChem**, [N.p.], vol. 1, no. 11, pp. 1229–1236, 13 Nov. 2006. DOI: 10.1002/cmdc.200600168. Available at: <https://doi.org/10.1002/cmdc.200600168>.

LOCKETT, Gabrielle; WILKES, Fiona; HELLIWELL, Paul; MALESZKA, Ryszard. Contrasting Effects of Histone Deacetylase Inhibitors on Reward and Aversive Olfactory Memories in the Honey Bee. **Insects**, [N.p.], vol. 5, no. 2, pp. 377–398, 10 Jun. 2014. <https://doi.org/10.3390/insects5020377>.

LONGLEY, DB; JOHNSTON, PG. Molecular mechanisms of drug resistance. **The Journal of Pathology**, [N.p.], vol. 205, no. 2, pp. 275–292, 10 Jan. 2005. <https://doi.org/10.1002/path.1706>.

LU, Yuanjun; CHAN, Yau-Tuen; TAN, Hor-Yue; LI, Sha; WANG, Ning; FENG, Yibin. Epigenetic regulation in human cancer: the potential role of epi-drug in cancer therapy. **Molecular Cancer**, [N.p.], vol. 19, no. 1, p. 79, 2020. DOI: 10.1186/s12943-020-01197-3. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01197-3>.

LUJAMBIO, Amaia; ROPERO, Santiago; BALLESTAR, Esteban; FRAGA, Mario F; CERRATO, Celia; SETIÉN, Fernando; CASADO, Sara; SUAREZ-GAUTHIER, Ana; SANCHEZ-CESPEDES, Montserrat; GIT, Anna; SPITERI, Inmaculada; DAS, Partha P; CALDAS, Carlos; MISKA, Eric; ESTELLER, Manel. Genetic unmasking of an epigenetically silenced microRNA in human cancer cells. **Cancer research**, United States, vol. 67, no. 4, pp. 1424–1429, Feb. 2007. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-4218>.

MAJID, Shahana; KIKUNO, Nobuyuki; NELLES, Jason; NOONAN, Emily; TANAKA, Yuichiro; KAWAMOTO, Ken; HIRATA, Hiroshi; LI, Long C; ZHAO, Hong; OKINO, Steve T; PLACE, Robert F; POOKOT, Deepa; DAHIYA, Rajvir. Genistein induces the p21WAF1/CIP1 and p16INK4a tumor

suppressor genes in prostate cancer cells by epigenetic mechanisms involving active chromatin modification. **Cancer research**, United States, vol. 68, no. 8, pp. 2736–2744, Apr. 2008. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-2290>.

MAKINO, Junya; OGASAWARA, Rie; KAMIYA, Tetsuro; HARA, Hirokazu; MITSUGI, Yukari; YAMAGUCHI, Eiji; ITOH, Akichika; ADACHI, Tetsuo. Royal Jelly Constituents Increase the Expression of Extracellular Superoxide Dismutase through Histone Acetylation in Monocytic THP-1 Cells. **Journal of Natural Products**, [N.p.], vol. 79, no. 4, pp. 1137–1143, 22 Apr. 2016. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00037>.

MANN, John. Natural products in cancer chemotherapy: past, present and future. **Nature Reviews Cancer**, [N.p.], vol. 2, no. 2, pp. 143–148, Feb. 2002. <https://doi.org/10.1038/nrc723>.

MANSOUR, Hadi; SLIKA, Hasan; NASSER, Suzanne A; PINTUS, Gianfranco; KHACHAB, Maha; SAHEBKAR, Amirhossein; EID, Ali H. Flavonoids, gut microbiota and cardiovascular disease: Dynamics and interplay. **Pharmacological Research**, [N.p.], vol. 209, p. 107452, Nov. 2024. DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107452. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661824003979>.

MARINE, Jean-Christophe; DAWSON, Sarah-Jane; DAWSON, Mark A. Non-genetic mechanisms of therapeutic resistance in cancer. **Nature Reviews Cancer**, [N.p.], vol. 20, no. 12, pp. 743–756, 8 Dec. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00302-4>.

MARSOLIER, Justine; PROMPSY, Pacôme; DURAND, Adeline; LYNE, Anne-Marie; LANDRAGIN, Camille; TROUCHET, Amandine; BENTO, Sabrina Tenreira; EISELE, Almut; FOULON, Sophie; BAUDRE, Léa; GROSSELIN, Kevin; BOHEC, Mylène; BAULANDE, Sylvain; DAHMANI, Ahmed; SOURD, Laura; LETOUZÉ, Eric; SALOMON, Anne-Vincent; MARANGONI, Elisabetta; PERIÉ, Leïla; VALLOT, Céline. H3K27me3 conditions chemotolerance in triple-negative breast cancer. **Nature genetics**, United States, vol. 54, no. 4, pp. 459–468, Apr. 2022. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01047-6>.

MARTINS, Luís Felipe Leite; CHAVES, Gabriela Villaça; OLIVEIRA, Julio Fernando Pinto; SOUZA, Leonardo Borges Lopes de; CHAGAS NETO, Paulo; CARVALHO, Flávia Nascimento de; VASCONCELOS, Gisele Moledo De; DIAS, Maria Beatriz Kneipp; MELLO, Márcia Sarpa de Campos. Perfil Epidemiológico da Incidência de Câncer no Brasil e Regiões: Estimativas para o Triênio 2026-2028. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [N.p.], vol. 72, no. 2, pp. 1–12, 3 Feb. 2026. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2026v72n2.5587. Available at: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/5587>.

MAYOKA, Godfrey; CHEUKA, Peter Mubanga; MOYO, Phanankosi; DZIWORNUN, Godwin Akpeko; BEUKES, Denzil. Value Addition to African Natural Product-Based Drug Discovery Initiatives. [N.p.], vol. 88, no. 8, 2025. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5c00446>.

MAZZONE, Roberta; ZWERGEL, Clemens; MAI, Antonello; VALENTE, Sergio. Epi-drugs in combination with immunotherapy: a new avenue to improve anticancer efficacy. **Clinical epigenetics**, [N.p.], vol. 9, p. 59, 2017. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0358-y>.

MCDERMOTT, Martina; EUSTACE, Alex J.; BUSSCHOTS, Steven; BREEN, Laura; CROWN, John; CLYNES, Martin; O'NEILL DONOVAN, Norma; STORDAL, Britta. In vitro Development of Chemotherapy and Targeted Therapy Drug-Resistant Cancer Cell Lines: A Practical Guide with Case Studies. **Frontiers in Oncology**, [N.p.], vol. 4, no. March, 6 Mar. 2014. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00040>.

MEDINA-FRANCO, José L. **Epi-Informatics**. Boston: Elsevier, 2016. <https://doi.org/10.1016/C2014-0-03789-6>.

MEERAN, Syed M; AHMED, Amiya; TOLLEFSBOL, Trygve O. Epigenetic targets of bioactive dietary components for cancer prevention and therapy. **Clinical epigenetics**, [N.p.], vol. 1, nos. 3–4, pp. 101–116, 1 Dec. 2010. <https://doi.org/10.1007/s13148-010-0011-5>.

MEISENBERG, Cornelia; ASHOUR, Mohamed E; EL-SHAFIE, Lamia; LIAO, Chunyan; HODGSON, Adam; PILBOROUGH, Alice; KHURRAM, Syed A; DOWNS, Jessica A; WARD, Simon E; EL-KHAMISY, Sherif F. Epigenetic changes in histone acetylation underpin resistance to the topoisomerase I inhibitor irinotecan. **Nucleic Acids Research**, England, vol. 45, no. 3, p. gkw1026, 26 Oct. 2016a. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1026>.

MEISENBERG, Cornelia; ASHOUR, Mohamed E; EL-SHAFIE, Lamia; LIAO, Chunyan; HODGSON, Adam; PILBOROUGH, Alice; KHURRAM, Syed A; DOWNS, Jessica A; WARD, Simon E; EL-KHAMISY, Sherif F. Epigenetic changes in histone acetylation underpin resistance to the topoisomerase I inhibitor irinotecan. **Nucleic Acids Research**, England, vol. 45, no. 3, p. gkw1026, 26 Oct. 2016b. DOI: 10.1093/nar/gkw1026. Available at: <https://academic.oup.com/nar/article-lookup/doi/10.1093/nar/gkw1026>.

MERSEREAU, Jennifer E; LEVY, Nitzan; STAUB, Richard E; BAGGETT, Scott; ZOGOVIC, Tatjana; CHOW, Sylvia; RICKE, William A; TAGLIAFERRI, Mary; COHEN, Isaac; BJELDANES, Leonard F; LEITMAN, Dale C. Liguiritigenin is a plant-derived highly selective estrogen receptor beta agonist. **Molecular and cellular endocrinology**, Ireland, vol. 283, nos. 1–2, pp. 49–57, Feb. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.11.020>.

MIYATA, Yasuyoshi; ARAKI, Kyohei; OHBA, Kojiro; MASTUO, Tomhiro; NAKAMURA, Yuichiro; YUNO, Tsutomu; MUKAI, Yuta; OTSUBO, Asato; MITSUNARI, Kensuke; MOCHIZUKI, Yasushi; SAKAI, Hideki. Oral intake of royal jelly improves anti-cancer effects and suppresses adverse events of molecular targeted therapy by regulating TNF- α and TGF- β in renal cell carcinoma: A

preliminary study based on a randomized double-blind clinical trial. **Molecular and clinical oncology**, [N.p.], vol. 13, no. 4, p. 29, Oct. 2020. <https://doi.org/10.3892/mco.2020.2099>.

MIYATA, Yasuyoshi; SAKAI, Hideki. Anti-Cancer and Protective Effects of Royal Jelly for Therapy-Induced Toxicities in Malignancies. **International Journal of Molecular Sciences**, [N.p.], vol. 19, no. 10, p. 3270, 21 Oct. 2018. <https://doi.org/10.3390/ijms19103270>.

MOHAMMAD, Helai P.; BARBASH, Olena; CREASY, Caretha L. Targeting epigenetic modifications in cancer therapy: erasing the roadmap to cancer. **Nature Medicine**, [N.p.], vol. 25, no. 3, pp. 403–418, 6 Mar. 2019. DOI: 10.1038/s41591-019-0376-8. Available at: <http://www.nature.com/articles/s41591-019-0376-8>. Accessed: 22 Oct. 2019.

MONTEAGUDO, S; CORNELIS, F M F; WANG, X; DE ROOVER, A; PEETERS, T; QUINTIENS, J; SERMON, A; DE ALMEIDA, R C; MEULENBELT, I; LORIES, R J. ANP32A represses Wnt signaling across tissues thereby protecting against osteoarthritis and heart disease. **Osteoarthritis and Cartilage**, [N.p.], vol. 30, no. 5, pp. 724–734, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.02.615>. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458422006501>.

MOREL, Daphné; JEFFERY, Daniel; ASPESLAGH, Sandrine; ALMOUZNI, Geneviève; POSTEL-VINAY, Sophie. Combining epigenetic drugs with other therapies for solid tumours — past lessons and future promise. **Nature Reviews Clinical Oncology**, [N.p.], pp. 1–17, 30 Sep. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0267-4>.

MOUTSATSOU, Paraskevi; PAPOUTSI, Zoi; KASSI, Eva; HELDRING, Nina; ZHAO, Chunyan; TSIAPARA, Anna; MELLIOU, Eleni; CHROUSOS, George P; CHINO, Ioanna; KARSHIKOFF, Andrey; NILSSON, Lennart; DAHLMAN-WRIGHT, Karin. Fatty Acids Derived from Royal Jelly Are Modulators of Estrogen Receptor Functions. **PLoS ONE**, [N.p.], vol. 5, no. 12, p. e15594, 24 Feb. 2010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015594>.

MUEGGE, Ingo; HEALD, Sarah L; BRITTELLI, David. Simple Selection Criteria for Drug-like Chemical Matter. **Journal of Medicinal Chemistry**, [N.p.], vol. 44, no. 12, pp. 1841–1846, 1 Jun. 2001. DOI: 10.1021/jm015507e. Available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm015507e>.

MULLOWNEY, Michael W; DUNCAN, Katherine R; ELSAYED, Somayah S; GARG, Neha; VAN DER HOOFT, Justin J J; MARTIN, Nathaniel I; MEIJER, David; TERLOUW, Barbara R; BIERMANN, Friederike; BLIN, Kai; DURAIRAJ, Janani; GOROSTIOLA GONZÁLEZ, Marina; HELFRICH, Eric J N; HUBER, Florian; LEOPOLD-MESSER, Stefan; RAJAN, Kohulan; DE ROND, Tristan; VAN SANTEN, Jeffrey A; SOROKINA, Maria; BALUNAS, Marcy J; BENIDDIR, Mehdi A; VAN BERGEIJK, Doris A; CARROLL, Laura M; CLARK, Chase M; CLEVERT, Djork-Arné; DEJONG, Chris A; DU, Chao; FERRINHO, Scarlet; GRISONI, Francesca; HOFSTETTER, Albert; JESPER, Willem; KALININA, Olga V; KAUTSAR, Satria A; KIM, Hyunwoo; LEO, Tiago F; MASSCHELEIN, Joleen; REES, Evan R; REHER, Raphael; REKER, Daniel; SCHWALLER, Philippe; SEGLER, Marwin; SKINNIDER, Michael A; WALKER, Allison S; WILLIGHAGEN, Egon L;

ZDRAZIL, Barbara; ZIEMERT, Nadine; GOSS, Rebecca J M; GUYOMARD, Pierre; VOLKAMER, Andrea; GERWICK, William H; KIM, Hyun Uk; MÜLLER, Rolf; VAN WEZEL, Gilles P; VAN WESTEN, Gerard J P; HIRSCH, Anna K H; LININGTON, Roger G; ROBINSON, Serina L; MEDEMA, Marnix H. Artificial intelligence for natural product drug discovery. **Nature Reviews Drug Discovery**, [N.p.], vol. 22, no. 11, pp. 895–916, 2023. DOI: 10.1038/s41573-023-00774-7. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00774-7>.

MURPHY, Adrian Gerard; WHITE, Sharon; WALKER, Rosalind; LUTZ, Eric R; AHUJA, Nita; ZHENG, Lei; JAFFEE, Elizabeth M; AZAD, Nilofer Saba. Epigenetic priming prior to pembrolizumab in microsatellite-stable (MSS) advanced colorectal cancer. **Journal of Clinical Oncology**, [N.p.], vol. 34, no. 15_suppl, pp. TPS3626–TPS3626, 20 May 2016. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.TPS3626.

NAKAYA, Mako; ONDA, Hiroyuki; SASAKI, Kyoko; YUKIYOSHI, Akiko; TACHIBANA, Hirofumi; YAMADA, Koji. Effect of Royal Jelly on Bisphenol A-Induced Proliferation of Human Breast Cancer Cells. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, [N.p.], vol. 71, no. 1, pp. 253–255, 24 Feb. 2007. <https://doi.org/10.1271/bbb.60453>.

NAVEJA, J Jesús; VOGT, Martin; STUMPF, Dagmar; MEDINA-FRANCO, José L; BAJORATH, Jürgen. Systematic Extraction of Analogue Series from Large Compound Collections Using a New Computational Compound–Core Relationship Method. **ACS Omega**, [N.p.], vol. 4, no. 1, pp. 1027–1032, 31 Jan. 2019. DOI: 10.1021/acsomega.8b03390. Available at: <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b03390>.

NELSON, Kathryn M; DAHLIN, Jayme L; BISSON, Jonathan; GRAHAM, James; PAULI, Guido F; WALTERS, Michael A. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. **Journal of Medicinal Chemistry**, United States, vol. 60, no. 5, pp. 1620–1637, 9 Mar. 2017. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00975. Available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.6b00975>.

NÉMETH, Kitti; PLUMB, Geoff W; BERRIN, Jean-Guy; JUGE, Nathalie; JACOB, Ralf; NAIM, Hassan Y; WILLIAMSON, Gary; SWALLOW, Dallas M; KROON, Paul A. Deglycosylation by small intestinal epithelial cell β -glucosidases is a critical step in the absorption and metabolism of dietary flavonoid glycosides in humans. **European Journal of Nutrition**, [N.p.], vol. 42, no. 1, pp. 29–42, 2003. DOI: 10.1007/s00394-003-0397-3. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00394-003-0397-3>.

NISHIYAMA, Atsuya; NAKANISHI, Makoto. Navigating the DNA methylation landscape of cancer. **Trends in Genetics**, [N.p.], vol. 37, no. 11, pp. 1012–1027, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2021.05.002>.

ORŠOLIĆ, Nada. Allergic Inflammation: Effect of Propolis and Its Flavonoids. [N.p.], vol. 27, no. 19, p. 6694, 2022. <https://doi.org/10.3390/molecules27196694>.

PAGE, Matthew J; MCKENZIE, Joanne E; BOSSUYT, Patrick M; BOUTRON, Isabelle; HOFFMANN, Tammy C; MULROW, Cynthia D; SHAMSEER, Larissa; TETZLAFF, Jennifer M; AKL, Elie A; BRENNAN, Sue E; CHOU, Roger; GLANVILLE, Julie; GRIMSHAW, Jeremy M; HRÓBJARTSSON, Asbjørn; LALU, Manoj M; LI, Tianjing; LODER, Elizabeth W; MAYO-WILSON, Evan; MCDONALD, Steve; MCGUINNESS, Luke A; STEWART, Lesley A; THOMAS, James; TRICCO, Andrea C; WELCH, Vivian A; WHITING, Penny; MOHER, David. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, [N.p.], vol. 372, p. n71, 29 Mar. 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71. Available at: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71.abstract>.

PANDEY, Mitali; KAUR, Parminder; SHUKLA, Sanjeev; ABBAS, Ata; FU, Pingfu; GUPTA, Sanjay. Plant flavone apigenin inhibits HDAC and remodels chromatin to induce growth arrest and apoptosis in human prostate cancer cells: in vitro and in vivo study. **Molecular carcinogenesis**, United States, vol. 51, no. 12, pp. 952–962, Dec. 2012. <https://doi.org/10.1002/mc.20866>.

PAPOUTSIS, Andreas J; LAMORE, Sarah D; WONDRAK, Georg T; SELMIN, Ornella I; ROMAGNOLO, Donato F. Resveratrol prevents epigenetic silencing of BRCA-1 by the aromatic hydrocarbon receptor in human breast cancer cells. **The Journal of nutrition**, United States, vol. 140, no. 9, pp. 1607–1614, Sep. 2010. <https://doi.org/10.3945/jn.110.123422>.

PASCHKE, Stephan; JAFAROV, Sakhavat; STAIB, Ludger; KREUSER, Ernst-Dietrich; MAULBECKER-ARMSTRONG, Catharina; ROITMAN, Marc; HOLM, Torbjörn; HARRIS, Curtis C; LINK, Karl-Heinrich; KORNMAN, Marko. Are Colon and Rectal Cancer Two Different Tumor Entities? A Proposal to Abandon the Term Colorectal Cancer. **International journal of molecular sciences**, Switzerland, vol. 19, no. 9, Aug. 2018. <https://doi.org/10.3390/ijms19092577>.

PATWARDHAN, Gauri A.; MARCZYK, Michal; WALI, Vikram B.; STERN, David F.; PUSZTAI, Lajos; HATZIS, Christos. Treatment scheduling effects on the evolution of drug resistance in heterogeneous cancer cell populations. **npj Breast Cancer**, [N.p.], vol. 7, no. 1, pp. 1–13, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00270-4>.

PAVLOVA, Natalya N.; ZHU, Jiajun; THOMPSON, Craig B. The hallmarks of cancer metabolism: Still emerging. **Cell Metabolism**, England, vol. 34, no. 3, pp. 355–377, 1 Mar. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.01.007>.

PEARCE, Bradley C; SOFIA, Michael J; GOOD, Andrew C; DREXLER, Dieter M; STOCK, David A. An Empirical Process for the Design of High-Throughput Screening Deck Filters. **Journal of Chemical Information and Modeling**, United States, vol. 46, no. 3, pp. 1060–1068, 1 May 2006. DOI: 10.1021/ci050504m. Available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ci050504m>.

PEIXOTO, Marta; FREITAS, Ana Sofia; CUNHA, Ana; OLIVEIRA, Rui; ALMEIDA-AGUIAR, Cristina. Antioxidant and antimicrobial activity of blends of propolis samples collected in different

years. **LWT**, [N.p.], vol. 145, no. March, p. 111311, Jun. 2021. DOI: 10.1016/j.lwt.2021.111311. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.111311>.

PETITPREZ, Amélie; POINDESSOUS, Virginie; OUARET, Djamila; REGAIRAZ, Marie; BASTIAN, Gérard; GUÉRIN, Eric; ESCARGUEIL, Alexandre E; LARSEN, Annette K. Acquired irinotecan resistance is accompanied by stable modifications of cell cycle dynamics independent of MSI status. **International journal of oncology**, Greece, vol. 42, no. 5, pp. 1644–53, May 2013. DOI: 10.3892/ijo.2013.1868. Available at: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.2013.1868>.

PETTERSEN, Eric F.; GODDARD, Thomas D.; HUANG, Conrad C.; COUCH, Gregory S.; GREENBLATT, Daniel M.; MENG, Elaine C.; FERRIN, Thomas E. UCSF Chimera: A visualization system for exploratory research and analysis. **Journal of Computational Chemistry**, [N.p.], vol. 25, no. 13, pp. 1605–1612, 1 Oct. 2004. DOI: 10.1002/jcc.20084. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcc.20084>. Accessed: 30 Aug. 2019.

PINTO, Isabela R; CHAVES, Hellíada V; FREIRE, Jordânia M O; DE SOUSA, Luzia Herminia T; MONTEIRO, Dina A M; COSTA, José Jackson do N; PEREIRA, Karuza M A; SANTIAGO, Gilvandete Maria P; DE SOUSA, Leôncio M; DA SILVA, Marcos Reinaldo; MONTEIRO, Aurélio de O; MONTENEGRO, Raquel de C; DE MORAES, Maria Elisabete A; FILHO, Gerardo C; PINTO, Vicente de Paulo T; BEZERRA, Mirna M. A semi-synthetic flavonoid from Bauhinia pulchella stem attenuates inflammatory osteolysis in periodontitis in rats: Impact on cytokine levels, oxidative stress, and RANK/RANKL/OPG pathway. **Archives of Oral Biology**, [N.p.], vol. 117, p. 104816, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104816>. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003996920301941>.

POLSINELLI, Gregory A.; YU, Hongwei D. Regulation of histone deacetylase 3 by metal cations and 10-hydroxy-2E-decenoic acid: Possible epigenetic mechanisms of queen-worker bee differentiation. **PLoS ONE**, [N.p.], vol. 13, no. 12, pp. 1–12, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204538>.

PRACHAYASITTIKUL, Veda; PRATHIPATI, Philip; PRATIWI, Reny; PHANUS-UMPORN, Chuleeporn; MALIK, Aijaz Ahmad; SCHADUANGRAT, Nalini; SEENPRACHAWONG, Kanokwan; WONGCHITRAT, Prapimpun; SUPOKAWAJ, Aungkura; PRACHAYASITTIKUL, Virapong; WIKBERG, Jarl E S; NANTASENAMAT, Chanin. Exploring the epigenetic drug discovery landscape. **Expert opinion on drug discovery**, England, vol. 12, no. 4, pp. 345–362, Apr. 2017. <https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1295954>.

PRECEDENCE RESEARCH. Propolis Market Size, Share, and Trends 2026 to 2035. 2025. **Report Code: 4443**. Available at: <https://www.precedenceresearch.com/propolis-market>. Accessed: 1 Feb. 2026.

PROSPERO, Andre Gonçalves; BURANELLO, Lais Pereira; FERNANDES, Carlos AH; DOS SANTOS, Lucilene Delazari; SOARES, Guilherme; C ROSSINI, Bruno; ZUFELATO, Nicholas; BAKUZIS, Andris Figueiroa; DE MATTOS FONTES, Marcos R; DE ARRUDA MIRANDA, José R.

Corona protein impacts on alternating current biosusceptometry signal and circulation times of differently coated MnFe₂O₄ nanoparticles. **Nanomedicine**, [N.p.], vol. 16, no. 24, pp. 2189–2206, 17 Oct. 2021. <https://doi.org/10.2217/nnm-2021-0195>.

PUCCINI, Alberto; MARSHALL, John L; SALEM, Mohamed E. Molecular Variances Between Right- and Left-sided Colon Cancers. **Current Colorectal Cancer Reports**, [N.p.], vol. 14, no. 5, pp. 152–158, 17 Oct. 2018. <https://doi.org/10.1007/s11888-018-0411-z>.

QADRI, Hafsa; SHAH, Abdul Haseeb; ALMILAIBARY, Abdullah; MIR, Manzoor Ahmad. Microbiota, natural products, and human health: exploring interactions for therapeutic insights. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [N.p.], vol. 14, no. July, pp. 1–19, 2024. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1371312>.

QUAH, Ben J C; WARREN, Hilary S; PARISH, Christopher R. Monitoring lymphocyte proliferation in vitro and in vivo with the intracellular fluorescent dye carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester. **Nature Protocols**, England, vol. 2, no. 9, pp. 2049–2056, 23 Sep. 2007. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.296>.

RATOVITSKI, Edward. **Anticancer Natural Compounds as Epigenetic Modulators of Gene Expression**. [N.p.]: [N.p.], 2017. 175–205 pp. <https://doi.org/10.2174/1389202917666160803165229>.

RIBEIRO PEREIRA, Gisele Cristina Olinta; BARCHUK, Angel Roberto; DO VALLE TEIXEIRA, Isabel Ribeiro. Environmental factors influencing propolis production by the honey bee *Apis mellifera* in Minas Gerais State, Brazil. **Journal of Apicultural Research**, [N.p.], vol. 48, no. 3, pp. 176–180, 1 Jan. 2009a. <https://doi.org/10.3896/IBRA.1.48.3.05>.

RIBEIRO PEREIRA, Gisele Cristina Olinta; BARCHUK, Angel Roberto; DO VALLE TEIXEIRA, Isabel Ribeiro. Environmental factors influencing propolis production by the honey bee *Apis mellifera* in Minas Gerais State, Brazil. **Journal of Apicultural Research**, [N.p.], vol. 48, no. 3, pp. 176–180, 1 Jan. 2009b. DOI: 10.3896/IBRA.1.48.3.05. Available at: <https://doi.org/10.3896/IBRA.1.48.3.05>.

ROCA, Maria Serena; MOCCIA, Tania; IANNELLI, Federica; TESTA, Cristina; VITAGLIANO, Carlo; MINOPOLI, Michele; CAMERLINGO, Rosa; DE RISO, Giulia; DE CECIO, Rossella; BRUZZESE, Francesca; CONTE, Mariarosaria; ALTUCCI, Lucia; DI GENNARO, Elena; AVALLONE, Antonio; LEONE, Alessandra; BUDILLON, Alfredo. HDAC class I inhibitor domatinostat sensitizes pancreatic cancer to chemotherapy by targeting cancer stem cell compartment via FOXM1 modulation. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, [N.p.], vol. 41, no. 1, p. 83, 3 Dec. 2022. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02295-4>.

ROGERS, D J; TANIMOTO, T T. A Computer Program for Classifying Plants. **Science (New York, N.Y.)**, United States, vol. 132, no. 3434, pp. 1115–8, 21 Oct. 1960. DOI: 10.1126/science.132.3434.1115. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17790723>.

ROGERS, David; HAHN, Mathew. Extended-connectivity fingerprints. **Journal of chemical information and modeling**, United States, vol. 50, no. 5, pp. 742–754, May 2010. <https://doi.org/10.1021/ci100050t>.

ROSSA, Luciane Silvia; WOLUPECK, Hanna Lethycia; MARTINS GUIMARÃES, Thais; WEBER, Saulo Henrique; ERNLUND FREITAS DE MACEDO, Renata. Propolis and geopropolis from stingless bees as sources of natural antioxidant compounds: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Apicultural Research**, [N.p.], pp. 1–13, 2 Jun. 2025. DOI: 10.1080/00218839.2025.2498192. Available at: <https://doi.org/10.1080/00218839.2025.2498192>.

ROY, Susmita; DEKA, Dikshita; KONDAVEETI, Suresh Babu; AYYADURAI, Pavithra; SIRIPRAGADA, Sravani; PHILIP, Neha; PATHAK, Surajit; DUTTARROY, Asim K; BANERJEE, Antara. An overview of potential of natural compounds to regulate epigenetic modifications in colorectal cancer: a recent update. **Epigenetics**, [N.p.], vol. 20, no. 1, p. 2491316, 31 Dec. 2025. DOI: 10.1080/15592294.2025.2491316. Available at: <https://doi.org/10.1080/15592294.2025.2491316>.

RUSSO, Mariangela; CHEN, Mengnuo; MARIELLA, Elisa; PENG, Haoning; REHMAN, Sumaiyah K; SANCHO, Elena; SOGARI, Alberto; TOH, Tzen S; BALABAN, Nathalie Q; BATLLE, Eduard; BERNARDS, Rene; GARNETT, Mathew J; HANGAUER, Matthew; LEUCCI, Eleonora; MARINE, Jean-Christophe; O'BRIEN, Catherine A; OREN, Yaara; PATTON, E Elizabeth; ROBERT, Caroline; ROSENBERG, Susan M; SHEN, Shensi; BARDELLI, Alberto. Cancer drug-tolerant persister cells: from biological questions to clinical opportunities. **Nature Reviews Cancer**, [N.p.], vol. 24, no. 10, pp. 694–717, 2024. DOI: 10.1038/s41568-024-00737-z. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41568-024-00737-z>.

RUSSO, Mariangela; CRISAFULLI, Giovanni; SOGARI, Alberto; REILLY, Nicole M; ARENA, Sabrina; LAMBA, Simona; BARTOLINI, Alice; AMODIO, Vito; MAGRÌ, Alessandro; NOVARA, Luca; SAROTTO, Ivana; NAGEL, Zachary D; PIETT, Cortt G; AMATU, Alessio; SARTORE-BIANCHI, Andrea; SIENA, Salvatore; BERTOTTI, Andrea; TRUSOLINO, Livio; CORIGLIANO, Mattia; GHERARDI, Marco; LAGOMARSINO, Marco Cosentino; DI NICOLANTONIO, Federica; BARDELLI, Alberto. Adaptive mutability of colorectal cancers in response to targeted therapies. **Science (New York, N.Y.)**, United States, vol. 366, no. 6472, pp. 1473–1480, Dec. 2019. <https://doi.org/10.1126/science.aav4474>.

RUSSO, V E A (Vincenzo E A.); MARTIENSSEN, Robert A; RIGGS, Arthur D. **Epigenetic mechanisms of gene regulation**. Plainview, N.Y: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996. (Cold Spring Harbor monograph series ; 32.).

SALATINO, Antonio; FERNANDES-SILVA, Caroline C; RIGHI, Adne Abbud; SALATINO, Maria Luiza F. Propolis research and the chemistry of plant products. **Natural Product Reports**, [N.p.], vol. 28, no. 5, p. 925, 2011. DOI: 10.1039/c0np00072h. Available at: <http://dx.doi.org/10.1039/C0NP00072H>.

SALES AMARAL, Márcia Vanessa; DE SOUSA PORTILHO, Adrhyann Jullyanne; DA SILVA, Emerson Lucena; SALES, Livia De Oliveira; DA SILVA MAUÉS, Jersey Heitor; AMARAL DE MORAES, Maria Elisabete; MOREIRA-NUNES, Caroline Aquino. Establishment of drug-resistant cell lines as a model in experimental oncology: A review. **Anticancer Research**, [N.p.], vol. 39, no. 12, pp. 6443–6455, 2019. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13858>.

SALVADOR, Lilibeth A; LUESCH, Hendrik. Discovery and mechanism of natural products as modulators of histone acetylation. **Current drug targets**, [N.p.], vol. 13, no. 8, pp. 1029–47, Jul. 2012a. DOI: 10.2174/138945012802008973. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22594471>. Accessed: 29 Oct. 2019.

SALVADOR, Lilibeth A; LUESCH, Hendrik. Discovery and mechanism of natural products as modulators of histone acetylation. **Current drug targets**, [N.p.], vol. 13, no. 8, pp. 1029–47, Jul. 2012b. <https://doi.org/10.2174/138945012802008973>.

SALVITO, Daniel; FERNANDEZ, Marc; JENNER, Karen; LYON, Delina Y; DE KNECHT, Joop; MAYER, Philipp; MACLEOD, Matthew; EISENREICH, Karen; LEONARDS, Pim; CESNAITIS, Romanas; LEÓN-PAUMEN, Miriam; EMBRY, Michelle; DÉGLIN, Sandrine E. Improving the Environmental Risk Assessment of Substances of Unknown or Variable Composition, Complex Reaction Products, or Biological Materials. **Environmental Toxicology and Chemistry**, [N.p.], vol. 39, no. 11, pp. 2097–2108, 1 Nov. 2020. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/etc.4846>.

SANTOS, Laerte M; FONSECA, Máisa S; SOKOLONSKI, Ana R; DEEGAN, Kathleen R; ARAÚJO, Roberto Pc; UMSZA-GUEZ, Marcelo A; BARBOSA, Josiane Dv; PORTELA, Ricardo D; MACHADO, Bruna As. Propolis: types, composition, biological activities, and veterinary product patent prospecting. **Journal of the science of food and agriculture**, England, vol. 100, no. 4, pp. 1369–1382, Mar. 2020. <https://doi.org/10.1002/jsfa.10024>.

SANTOS-BUELGA, Celestino; GONZÁLEZ-PARAMÁS, Ana M. **Bee Products - Chemical and Biological Properties**. Cham: Springer International Publishing, 2017. 99–111 pp. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-59689-1>.

SCHNEIDER, Bryan J; SHAH, Manish A; KLUTE, Kelsey; OCEAN, Allyson; POPA, Elizabeta; ALTORKI, Nasser; LIEBERMAN, Michael; SCHREINER, Andrew; YANTISS, Rhonda; CHRISTOS, Paul J; PALMER, Romae; YOU, Daoqi; VIALE, Agnes; KERMANI, Pouneh; SCANDURA, Joseph M. Phase I Study of Epigenetic Priming with Azacitidine Prior to Standard Neoadjuvant Chemotherapy for Patients with Resectable Gastric and Esophageal Adenocarcinoma: Evidence of Tumor

Hypomethylation as an Indicator of Major Histopathologic Response. **Clinical Cancer Research**, [N.p.], vol. 23, no. 11, pp. 2673–2680, 31 May 2017. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1896>.

SCHNEIDER, Robert; BANNISTER, Andrew J.; WEISE, Christoph; KOUZARIDES, Tony. Direct binding of INHAT to H3 tails disrupted by modifications. **The Journal of biological chemistry**, [N.p.], vol. 279, no. 23, pp. 23859–62, 4 Jun. 2004. DOI: 10.1074/jbc.C400151200. Available at: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.C400151200>.

SEBAUGH, J L. Guidelines for accurate EC50/IC50 estimation. **Pharmaceutical Statistics**, [N.p.], vol. 10, no. 2, pp. 128–134, 29 Mar. 2011. <https://doi.org/10.1002/pst.426>.

SEO, Sang-beom; MACFARLAN, Todd; MCNAMARA, Peter; HONG, Rui; MUKAI, Yuki; HEO, Soyoung; CHAKRAVARTI, Debabrata. Regulation of histone acetylation and transcription by nuclear protein pp32, a subunit of the INHAT complex. **The Journal of biological chemistry**, [N.p.], vol. 277, no. 16, pp. 14005–10, 19 Apr. 2002. DOI: 10.1074/jbc.M112455200. Available at: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M112455200>.

SEO, Sang-beom; MCNAMARA, Peter; HEO, Soyoung; TURNER, April; LANE, William S.; CHAKRAVARTI, Debabrata. Regulation of Histone Acetylation and Transcription by INHAT, a Human Cellular Complex Containing the Set Oncoprotein. **Cell**, [N.p.], vol. 104, no. 1, pp. 119–130, Jan. 2001. DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00196-9. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867401001969>.

SFORCIN, José M. Biological Properties and Therapeutic Applications of Propolis. **Phytotherapy Research**, [N.p.], vol. 30, no. 6, pp. 894–905, 1 Jun. 2016. DOI: 10.1002/ptr.5605. Available at: <https://doi.org/10.1002/ptr.5605>.

SFORCIN, José Maurício; BANKOVA, Vassya. Propolis: Is there a potential for the development of new drugs? **Journal of Ethnopharmacology**, [N.p.], vol. 133, no. 2, pp. 253–260, Jan. 2011. DOI: 10.1016/j.jep.2010.10.032. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037887411000735X>.

SHANKAR, Eswar; KANWAL, Rajnee; CANDAMO, Mario; GUPTA, Sanjay. Dietary phytochemicals as epigenetic modifiers in cancer: Promise and challenges. **Seminars in cancer biology**, [N.p.], vols. 40–41, ed. 2016/04/23, pp. 82–99, Oct. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2016.04.002>.

SHAPOVALOV, Maxim V.; DUNBRACK, Roland L. A Smoothed Backbone-Dependent Rotamer Library for Proteins Derived from Adaptive Kernel Density Estimates and Regressions. **Structure**, [N.p.], vol. 19, no. 6, pp. 844–858, Jun. 2011. DOI: 10.1016/j.str.2011.03.019. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969212611001444>.

SHARMA, Sreenath V.; LEE, Diana Y.; LI, Bihua; QUINLAN, Margaret P.; TAKAHASHI, Fumiyuki; MAHESWARAN, Shyamala; MCDERMOTT, Ultan; AZIZIAN, Nancy; ZOU, Lee; FISCHBACH, Michael A.; WONG, Kwok-Kin; BRANDSTETTER, Kathleyn; WITTNER, Ben; RAMASWAMY, Sridhar; CLASSON, Marie; SETTLEMAN, Jeff. A Chromatin-Mediated Reversible Drug-Tolerant State in Cancer Cell Subpopulations. *Cell*, [N.p.], vol. 141, no. 1, pp. 69–80, 2 Apr. 2010. DOI: 10.1016/J.CELL.2010.02.027. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867410001807?via%3Dihub#sec4>. Accessed: 1 Oct. 2019.

SHEN, Pan; LIN, Weiji; DENG, Xuan; BA, Xin; HAN, Liang; CHEN, Zhe; QIN, Kai; HUANG, Ying; TU, Shenghao. Potential Implications of Quercetin in Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*, [N.p.], vol. 12, no. June, pp. 1–7, 2021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.689044>.

SHEN, Shensi; VAGNER, Stéphan; ROBERT, Caroline. Persistent Cancer Cells: The Deadly Survivors. *Cell*, [N.p.], vol. 183, no. 4, pp. 860–874, 12 Nov. 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.10.027. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.027>.

SHI, Yuan Yuan; WU, Xiao Bo; HUANG, Zachary Y; WANG, Zi Long; YAN, Wei Yu; ZENG, Zhi Jiang. Epigenetic modification of gene expression in honey bees by heterospecific gland secretions. *PloS one*, [N.p.], vol. 7, no. 8, p. e43727, 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043727>.

SHUKLA, Samriddhi; MEERAN, Syed M; KATIYAR, Santosh K. Epigenetic regulation by selected dietary phytochemicals in cancer chemoprevention. *Cancer letters*, [N.p.], vol. 355, no. 1, pp. 9–17, Dec. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.09.017>.

SIEGEL, Rebecca L; WAGLE, Nikita Sandeep; CERCEK, Andrea; SMITH, Robert A; JEMAL, Ahmedin. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, [N.p.], vol. 73, no. 3, pp. 233–254, 1 May 2023. <https://doi.org/https://doi.org/10.3322/caac.21772>.

SONG, Jiawei; YANG, Ping; CHEN, Canting; DING, Weiqun; TILLEMENT, Olivier; BAI, Hao; ZHANG, Shuyu. Targeting epigenetic regulators as a promising avenue to overcome cancer therapy resistance. *Signal transduction and targeted therapy*, England, vol. 10, no. 1, p. 219, 18 Jul. 2025. DOI: 10.1038/s41392-025-02266-z. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41392-025-02266-z>.

SPANNHOFF, Astrid; KIM, Yong Kee; RAYNAL, Noel J -M; GHARIBYAN, Vazganush; SU, Ming-Bo; ZHOU, Yue-Yang; LI, Jia; CASTELLANO, Sabrina; SBARDELLA, Gianluca; ISSA, Jean-Pierre J; BEDFORD, Mark T. Histone deacetylase inhibitor activity in royal jelly might facilitate caste switching in bees. *EMBO reports*, [N.p.], vol. 12, no. 3, pp. 238–243, 3 Mar. 2011. <https://doi.org/10.1038/embor.2011.9>.

SPITALE, Robert C; TSAI, Miao-Chih; CHANG, Howard Y. RNA templating the epigenome: long noncoding RNAs as molecular scaffolds. **Epigenetics**, United States, vol. 6, no. 5, pp. 539–543, May 2011. <https://doi.org/10.4161/epi.6.5.15221>.

ŠTURM, Luka; ULRIH, Nataša Poklar. Advances in the Propolis Chemical Composition between 2013 and 2018: A Review. **eFood**, [N.p.], vol. 1, no. 1, pp. 24–37, 2020a. <https://doi.org/10.2991/efood.k.191029.001>.

ŠTURM, Luka; ULRIH, Nataša Poklar. Advances in the Propolis Chemical Composition between 2013 and 2018: A Review. **eFood**, [N.p.], vol. 1, no. 1, pp. 24–37, 1 Feb. 2020b. <https://doi.org/https://doi.org/10.2991/efood.k.191029.001>.

ŠTURM, Luka; ULRIH, Nataša Poklar. Advances in the Propolis Chemical Composition between 2013 and 2018: A Review. **eFood**, [N.p.], vol. 1, no. 1, pp. 24–37, 1 Feb. 2020c. DOI: <https://doi.org/10.2991/efood.k.191029.001>. Available at: <https://doi.org/10.2991/efood.k.191029.001>.

SUZUKI, Kazu-Michi; ISOHAMA, Yoichiro; MARUYAMA, Hiroe; YAMADA, Yayoi; NARITA, Yukio; OHTA, Shozo; ARAKI, Yoko; MIYATA, Takeshi; MISHIMA, Satoshi. Estrogenic Activities of Fatty Acids and a Sterol Isolated from Royal Jelly. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [N.p.], vol. 5, no. 3, pp. 295–302, 24 Feb. 2008. <https://doi.org/10.1093/ecam/nem036>.

SUZUKI, Takuya; TANABE, Soichi; HARA, Hiroshi. Kaempferol Enhances Intestinal Barrier Function through the Cytoskeletal Association and Expression of Tight Junction Proteins in Caco-2 Cells. **The Journal of Nutrition**, [N.p.], vol. 141, no. 1, pp. 87–94, Jan. 2011. DOI: 10.3945/jn.110.125633. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622024506>.

SWANTON, Charles; BERNARD, Elsa; ABBOSH, Chris; ANDRÉ, Fabrice; AUWERX, Johan; BALMAIN, Allan; BAR-SAGI, Dafna; BERNARDS, René; BULLMAN, Susan; DEGREGORI, James; ELLIOTT, Catherine; EREZ, Ayelet; EVAN, Gerard; FEBBRAIO, Mark A; HIDALGO, Andrés; JAMAL-HANJANI, Mariam; JOYCE, Johanna A; KAISER, Matthew; LAMIA, Katja; LOCASALE, Jason W; LOI, Sherene; MALANCHI, Ilaria; MERAD, Miriam; MUSGRAVE, Kathryn; PATEL, Ketan J; QUEZADA, Sergio; WARGO, Jennifer A; WEERARATNA, Ashani; WHITE, Eileen; WINKLER, Frank; WOOD, John N; VOUSDEN, Karen H; HANAHAN, Douglas. Embracing cancer complexity: Hallmarks of systemic disease. **Cell**, [N.p.], vol. 187, no. 7, pp. 1589–1616, 28 Mar. 2024a. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.02.009>.

SWANTON, Charles; BERNARD, Elsa; ABBOSH, Chris; ANDRÉ, Fabrice; AUWERX, Johan; BALMAIN, Allan; BAR-SAGI, Dafna; BERNARDS, René; BULLMAN, Susan; DEGREGORI, James; ELLIOTT, Catherine; EREZ, Ayelet; EVAN, Gerard; FEBBRAIO, Mark A; HIDALGO,

Andrés; JAMAL-HANJANI, Mariam; JOYCE, Johanna A; KAISER, Matthew; LAMIA, Katja; LOCASALE, Jason W; LOI, Sherene; MALANCHI, Ilaria; MERAD, Miriam; MUSGRAVE, Kathryn; PATEL, Ketan J; QUEZADA, Sergio; WARGO, Jennifer A; WEERARATNA, Ashani; WHITE, Eileen; WINKLER, Frank; WOOD, John N; VOUSDEN, Karen H; HANAHAN, Douglas. Embracing cancer complexity: Hallmarks of systemic disease. *Cell*, [N.p.], vol. 187, no. 7, pp. 1589–1616, 28 Mar. 2024b. DOI: 10.1016/j.cell.2024.02.009. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.02.009>.

SZKLARCZYK, Damian; KIRSCH, Rebecca; KOUTROULI, Mikaela; NASTOU, Katerina; MEHRYARY, Farrokh; HACHILIF, Radja; GABLE, Annika L; FANG, Tao; DONCHEVA, Nadezhda T; PYYSAALO, Sampo; BORK, Peer; JENSEN, Lars J; VON MERING, Christian. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic acids research*, England, vol. 51, no. D1, pp. D638–D646, Jan. 2023. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1000>.

TAKESHITA, Kohei; SUETAKE, Isao; YAMASHITA, Eiki; SUGA, Michihiro; NARITA, Hirotaka; NAKAGAWA, Atsushi; TAJIMA, Shoji. Structural insight into maintenance methylation by mouse DNA methyltransferase 1 (Dnmt1). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, [N.p.], vol. 108, no. 22, pp. 9055–9059, 31 May 2011. DOI: 10.1073/pnas.1019629108. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.1019629108>.

TEIXEIRA, Erica Weinstein; MESSAGE, Dejair; NEGRI, Giuseppina; SALATINO, Antonio; STRINGHETA, Paulo César. Seasonal variation, chemical composition and antioxidant activity of Brazilian propolis samples. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, United States, vol. 7, no. 3, pp. 307–315, Sep. 2010. <https://doi.org/10.1093/ecam/nem177>.

TEIXEIRA, Samuel C; DE SOUZA, Guilherme; DOS SANTOS, Natalia C; DE OLIVEIRA, Rafael M; SILVA, Nagela B; DE LIMA JUNIOR, Joed P; ROSINI, Alessandra M; LUZ, Luana C; MARTÍNEZ, Aryani F; ALMEIDA, Marcos P; FARIA, Guilherme V; ALVES, Rosiane N; GOMES, Angelica O; AMBROSIO, Maria A; VENEZIANI, Rodrigo C; BASTOS, Jairo K; MINEO, José R; MARTINS, Carlos H; FERRO, Eloisa A; BARBOSA, Bellisa F. Brazilian Red Propolis and Its Active Constituent 7-O-methylvestitol Impair Early and Late Stages of *Toxoplasma gondii* Infection in Human Placental Models. [N.p.], vol. 13, no. 8, p. 1937, 2025. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13081937>.

TELANG, Nitin. Drug-Resistant Stem Cells: Novel Approach for Colon Cancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, [N.p.], vol. 23, no. 13, 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23137055>.

TERRANOVA-BARBERIO, Manuela; THOMAS, Scott; MUNSTER, Pamela N. Epigenetic modifiers in immunotherapy: a focus on checkpoint inhibitors. *Immunotherapy*, England, vol. 8, no. 6, pp. 705–19, Jun. 2016. <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0014>.

TIAN, Zilu; LIU, Zhiyi; FANG, Xiaokang; CAO, Kuan; ZHANG, Bin; WU, Rui; WEN, Xin; WEN, Quan; SHI, Hengliang; WANG, Renhao. ANP32A promotes the proliferation, migration and invasion of hepatocellular carcinoma by modulating the HMGA1/STAT3 pathway. *Carcinogenesis*, [N.p.], vol.

42, no. 3, pp. 493–506, 17 Apr. 2021. DOI: 10.1093/carcin/bgaa138. Available at: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgaa138>.

TORIGOE, Shoujiro; OGATA, Yutaka; MATONO, Keiko; SHIROUZU, Kazuo. Molecular mechanisms of sequence-dependent antitumor effects of SN-38 and 5-fluorouracil combination therapy against colon cancer cells. **Anticancer research**, Greece, vol. 29, no. 6, pp. 2083–9, Jun. 2009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19528468>.

TOUZANI, Soumaya; EMBASLAT, Walaa; IMTARA, Hamada; KMAIL, Abdalsalam; KADAN, Sleman; ZAID, Hilal; ELARABI, Ilham; BADIAA, Lyoussi; SAAD, Bashar. In Vitro Evaluation of the Potential Use of Propolis as a Multitarget Therapeutic Product: Physicochemical Properties, Chemical Composition, and Immunomodulatory, Antibacterial, and Anticancer Properties. **BioMed Research International**, [N.p.], vol. 2019, no. 1, p. 4836378, 1 Jan. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/4836378>. Available at: <https://doi.org/10.1155/2019/4836378>.

TRAN, Trong D; OGBOURNE, Steven M; BROOKS, Peter R; SÁNCHEZ-CRUZ, Norberto; MEDINA-FRANCO, José L; QUINN, Ronald J. Lessons from Exploring Chemical Space and Chemical Diversity of Propolis Components. **International journal of molecular sciences**, [N.p.], vol. 21, no. 14, p. 4988, 15 Jul. 2020a. <https://doi.org/10.3390/ijms21144988>.

TRAN, Trong D; OGBOURNE, Steven M; BROOKS, Peter R; SÁNCHEZ-CRUZ, Norberto; MEDINA-FRANCO, José L; QUINN, Ronald J. Lessons from Exploring Chemical Space and Chemical Diversity of Propolis Components. **International journal of molecular sciences**, [N.p.], vol. 21, no. 14, p. 4988, 15 Jul. 2020b. DOI: 10.3390/ijms21144988. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32679731>.

TROTT, Oleg; OLSON, Arthur J. Software news and update AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **Journal of Computational Chemistry**, [N.p.], vol. 31, no. 2, pp. 455–461, 30 Jan. 2010. DOI: 10.1002/jcc.21334. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcc.21334>. Accessed: 21 Aug. 2019.

TSAI, Hsing-Chen; BAYLIN, Stephen B. Cancer epigenetics: linking basic biology to clinical medicine. **Cell Research**, [N.p.], vol. 21, no. 3, pp. 502–517, 2011. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.24>.

UZOZIE, Anuli Christiana; SELEVSEK, Nathalie; WAHLANDER, Asa; NANNI, Paolo; GROSSMANN, Jonas; WEBER, Achim; BUFFOLI, Federico; MARRA, Giancarlo. Targeted Proteomics for Multiplexed Verification of Markers of Colorectal Tumorigenesis*. **Molecular & Cellular Proteomics**, [N.p.], vol. 16, no. 3, pp. 407–427, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1074/mcp.M116.062273>. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S153594762032421X>.

VALDÉS-TRESANCO, Mario S.; VALDÉS-TRESANCO, Mario E; VALIENTE, Pedro A; MORENO, Ernesto. AMDock: a versatile graphical tool for assisting molecular docking with Autodock Vina and Autodock4. **Biology Direct**, England, vol. 15, no. 1, p. 12, 16 Dec. 2020. DOI: 10.1186/s13062-020-00267-2. Available at: <https://biologydirect.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13062-020-00267-2>.

VALENCIA, Alfredo M.; KADOCH, Cigall. Chromatin regulatory mechanisms and therapeutic opportunities in cancer. **Nature Cell Biology**, [N.p.], vol. 21, no. 2, pp. 152–161, 2 Feb. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0258-1>.

VALLETTE, François M; OLIVIER, Christophe; LÉZOT, Frédéric; OLIVER, Lisa; COCHONNEAU, Denis; LALIER, Lisenn; CARTRON, Pierre-François; HEYMANN, Dominique. Dormant, quiescent, tolerant and persister cells: Four synonyms for the same target in cancer. **Biochemical Pharmacology**, [N.p.], vol. 162, pp. 169–176, 2019. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.11.004>.

VAN DE VELDE, Cornelis J.H.; BOELEN, Petra G; BORRAS, Josep M; COEBERGH, Jan-Willem; CERVANTES, Andres; BLOMQVIST, Lennart; BEETS-TAN, Regina G.H.; VAN DEN BROEK, Colette B.M.; BROWN, Gina; VAN CUTSEM, Eric; ESPIN, Eloy; HAUSERMANS, Karin; GLIMELIUS, Bengt; IVERSEN, Lene H; VAN KRIEKEN, J Han; MARIJNEN, Corrie A.M.; HENNING, Geoffrey; GORE-BOOTH, Jola; MELDOLESI, Elisa; MROCKOWSKI, Pawel; NAGTEGAAL, Iris; NAREDI, Peter; ORTIZ, Hector; PÅHLMAN, Lars; QUIRKE, Philip; RÖDEL, Claus; ROTH, Arnaud; RUTTEN, Harm; SCHMOLL, Hans J; SMITH, Jason J; TANIS, Pieter J; TAYLOR, Claire; WIBE, Arne; WIGGERS, Theo; GAMBACORTA, Maria A; ARISTEI, Cynthia; VALENTINI, Vincenzo. EURECCA colorectal: Multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. **European Journal of Cancer**, [N.p.], vol. 50, no. 1, pp. 1.e1-1.e34, 1 Jan. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.048>.

VAN DER PLAS-DUIVESTIJN, Suzanne J; MOHAMMED, Yassene; DALEBOUT, Hans; MEIJER, Annemarie; BOTERMANS, Anouk; HOOGENDIJK, Jordy L; HENNEMAN, Alex A; DEELDER, André M; SPAINK, Herman P; PALMBLAD, Magnus. Identifying Proteins in Zebrafish Embryos Using Spectral Libraries Generated from Dissected Adult Organs and Tissues. **Journal of Proteome Research**, [N.p.], vol. 13, no. 3, pp. 1537–1544, 7 Mar. 2014. <https://doi.org/10.1021/pr4010585>.

VAN OERS, Emma M.; IPENBURG, Norbertus A.; DE GROOT, Anton; CALTA, Evelyn; RUSTEMEYER, Thomas. Results of Concurrent Patch Testing of Brazilian and Chinese Propolis. **Contact Dermatitis**, [N.p.], vol. 92, no. 5, pp. 344–348, 26 May 2025. DOI: 10.1111/cod.14748. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.14748>.

VANHOEFER, Udo; HARSTRICK, Andreas; ACHTERRATH, Wolf; CAO, Shousong; SEEGER, Siegfried; RUSTUM, Youcef M. Irinotecan in the Treatment of Colorectal Cancer: Clinical Overview. **Journal of Clinical Oncology**, United States, vol. 19, no. 5, pp. 1501–1518, 1 Mar. 2001. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.5.1501>.

VASAN, Neil; BASELGA, José; HYMAN, David M. A view on drug resistance in cancer. **Nature**, [N.p.], vol. 575, no. 7782, pp. 299–309, 14 Nov. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1730-1>.

VAZ, Michelle; HWANG, Stephen Y; KAGIAMPAKIS, Ioannis; PHALLEN, Jillian; PATIL, Ashwini; O'HAGAN, Heather M; MURPHY, Lauren; ZAHNOW, Cynthia A; GABRIELSON, Edward; VELCULESCU, Victor E; EASWARAN, Hariharan P; BAYLIN, Stephen B. Chronic Cigarette Smoke-Induced Epigenomic Changes Precede Sensitization of Bronchial Epithelial Cells to Single-Step Transformation by KRAS Mutations. **Cancer Cell**, United States, vol. 32, no. 3, pp. 360-376.e6, Sep. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.08.006>.

VEBER, Daniel F; JOHNSON, Stephen R; CHENG, Hung-Yuan; SMITH, Brian R; WARD, Keith W; KOPPLE, Kenneth D. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. **Journal of Medicinal Chemistry**, United States, vol. 45, no. 12, pp. 2615–2623, 1 Jun. 2002. DOI: 10.1021/jm020017n. Available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm020017n>.

VELMURUGAN, Bharath Kumar; YEH, Kun Tu; LEE, Chien Hung; LIN, Shu Hui; CHIN, Mei Chung; CHIANG, Shang Lun; WANG, Zhi Hong; HUA, Chun Hung; TSAI, Ming Hsui; CHANG, Jan Gowth; KO, Ying Chin. Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein-32A (ANP32A) association with lymph node metastasis predicts poor survival in oral squamous cell carcinoma patients. **Oncotarget**, [N.p.], vol. 7, no. 10, pp. 10879–10890, 2016. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7681>.

VENDRAMIN, Roberto; LITCHFIELD, Kevin; SWANTON, Charles. Cancer evolution: Darwin and beyond. **The EMBO Journal**, [N.p.], vol. 40, no. 18, p. e108389, 15 Sep. 2021. <https://doi.org/10.15252/embj.2021108389>.

VESCHI, Veronica; TURDO, Alice; STASSI, Giorgio. Novel insights into cancer stem cells targeting: CAR-T therapy and epigenetic drugs as new pillars in cancer treatment. **Frontiers in Molecular Medicine**, [N.p.], vol. 3, no. May, pp. 1–6, 18 May 2023. <https://doi.org/10.3389/fmmed.2023.1120090>.

VINOGRADOVA, Maia; GEHLING, Victor S; GUSTAFSON, Amy; ARORA, Shilpi; TINDELL, Charles A; WILSON, Catherine; WILLIAMSON, Kaylyn E; GULER, Gulfer D; GANGURDE, Pranoti; MANIERI, Wanda; BUSBY, Jennifer; FLYNN, E Megan; LAN, Fei; KIM, Hyo-jin; ODATE, Shobu; COCHRAN, Andrea G; LIU, Yichin; WONGCHENKO, Matthew; YANG, Yibin; CHEUNG, Tommy K; MAILE, Tobias M; LAU, Ted; COSTA, Michael; HEGDE, Ganapati V; JACKSON, Erica; PITTI, Robert; ARNOTT, David; BAILEY, Christopher; BELLON, Steve; CUMMINGS, Richard T; ALBRECHT, Brian K; HARMANGE, Jean-Christophe; KIEFER, James R; TROJER, Patrick; CLASSON, Marie. An inhibitor of KDM5 demethylases reduces survival of drug-tolerant cancer cells. **Nature Chemical Biology**, [N.p.], vol. 12, no. 7, pp. 531–538, 2016. DOI: 10.1038/nchembio.2085. Available at: <https://doi.org/10.1038/nchembio.2085>.

WANG, Bo; YANG, Li-Ping; ZHANG, Xiao-Zhuang; HUANG, Shui-Qing; BARTLAM, Mark; ZHOU, Shu-Feng. New insights into the structural characteristics and functional relevance of the human cytochrome P450 2D6 enzyme. **Drug Metabolism Reviews**, England, vol. 41, no. 4, pp. 573–643, Nov.

2009. DOI: 10.1080/03602530903118729. Available at:
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03602530903118729>.

WANG, Chunmeng; PAN, Yuting; LIU, Yang; GUO, Bing; SHI, Jinhong; RONG, Guanghua; GUO, Zhipeng; LI, Zhifang; YANG, Qingming; NIE, Jing; HAN, Weidong. Long-term complete remission and peripheral biomarkers in Hodgkin lymphoma patients after decitabine-plus-camrelizumab epimuno-therapy and treatment cessation. **MedComm**, [N.p.], vol. 4, no. 6, p. e428, 22 Dec. 2023. <https://doi.org/10.1002/mco2.428>.

WANG, Haiou; HUANG, Wenkang; PAN, Xiaoya; TIAN, Meizi; CHEN, Jiahui; LIU, Xiaotong; LI, Qin; QI, Jianhua; YE, Yiping; GAO, Lijuan. Quzhou aurantii fructus flavonoids ameliorate inflammatory responses, intestinal barrier dysfunction in dss-induced colitis by modulating pi3k/akt signaling pathway and gut microbiome. **Journal of Inflammation Research**, [N.p.], vol. 18, no. January, pp. 1855–1874, 2025. <https://doi.org/10.2147/JIR.S500014>.

WANG, Pengliang; KE, Bin; MA, Gang. Drug-tolerant persister cancer cells. **Journal of the National Cancer Center**, Netherlands, vol. 4, no. 1, pp. 1–5, Mar. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2023.12.002>.

XIA, Chang; LEON-FERRE, Roberto; LAUX, Douglas; DEUTSCH, Jeremy; SMITH, Brian J; FREES, Melanie; MILHEM, Mohammed. Treatment of resistant metastatic melanoma using sequential epigenetic therapy (decitabine and panobinostat) combined with chemotherapy (temozolomide). **Cancer chemotherapy and pharmacology**, Germany, vol. 74, no. 4, pp. 691–697, Oct. 2014. <https://doi.org/10.1007/s00280-014-2501-1>.

XIA, Jianguo; WISHART, David S. Web-based inference of biological patterns, functions and pathways from metabolomic data using MetaboAnalyst. **Nature Protocols**, [N.p.], vol. 6, no. 6, pp. 743–760, 5 Jun. 2011. <https://doi.org/10.1038/nprot.2011.319>.

XIE, Qi; BAI, Qian; ZOU, Ling-Yun; ZHANG, Qian-Yong; ZHOU, Yong; CHANG, Hui; YI, Long; ZHU, Jun-Dong; MI, Man-Tian. Genistein inhibits DNA methylation and increases expression of tumor suppressor genes in human breast cancer cells. **Genes, Chromosomes and Cancer**, [N.p.], vol. 53, no. 5, pp. 422–431, 16 May 2014. DOI: 10.1002/gcc.22154. Available at: <https://doi.org/10.1002/gcc.22154>.

XIONG, Hui-Hui; LIN, Su-Yun; CHEN, Ling-Li; OUYANG, Ke-Hui; WANG, Wen-Jun. The Interaction between Flavonoids and Intestinal Microbes: A Review. [N.p.], vol. 12, no. 2, p. 320, 2023. <https://doi.org/10.3390/foods12020320>.

XU, Y; VILLALONA-CALERO, M.A. Irinotecan: mechanisms of tumor resistance and novel strategies for modulating its activity. **Annals of Oncology**, England, vol. 13, no. 12, pp. 1841–1851, Dec. 2002. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf337>.

XU, Yang; LI, Ping; LIU, Yang; XIN, Dijia; LEI, Wen; LIANG, Aibin; HAN, Weidong; QIAN, Wenbin. Epi-immunotherapy for cancers: rationales of epi-drugs in combination with immunotherapy and advances in clinical trials. **Cancer Communications**, [N.p.], vol. 42, no. 6, pp. 493–516, 1 Jun. 2022. <https://doi.org/10.1002/cac2.12313>.

YAN, Hua; SIMOLA, Daniel F; BONASIO, Roberto; LIEBIG, Jürgen; BERGER, Shelley L; REINBERG, Danny. Eusocial insects as emerging models for behavioural epigenetics. **Nature Reviews Genetics**, [N.p.], vol. 15, no. 10, pp. 677–688, 2014. <https://doi.org/10.1038/nrg3787>.

YAN, Wei; BAI, Zhun; JUAN, Wang; LI, Xumei; CHI, Bixia; CHEN, Xu. ANP32A modulates cell growth by regulating p38 and Akt activity in colorectal cancer. **Oncology Reports**, [N.p.], vol. 38, no. 3, pp. 1605–1612, 2017. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5845>.

YILMAZ, Ugur Cem; BAGCA, Bakiye Goker; KARACA, Emin; DURMAZ, Asude; DURMAZ, Burak; AYKUT, Ayca; KAYALAR, Husniye; AVCI, Cigir Biray; SUSLUER, Sunde Yilmaz; PARILTAY, Erhan; GUNDUZ, Cumhur; COGULU, Ozgur. Propolis Extract Regulates microRNA Expression in Glioblastoma and Brain Cancer Stem Cells. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, [N.p.], vol. 22, no. 2, pp. 378–389, Jan. 2022. DOI: 10.2174/1871520621666210504082528. Available at: <https://www.eurekaselect.com/193112/article>.

YU, Xinyang; ZHAO, Hao; WANG, Ruiqi; CHEN, Yingyin; OUYANG, Xumei; LI, Wenting; SUN, Yihao; PENG, Anghui. Cancer epigenetics: from laboratory studies and clinical trials to precision medicine. **Cell Death Discovery**, [N.p.], vol. 10, no. 1, p. 28, 2024a. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-01803-z>.

YU, Xinyang; ZHAO, Hao; WANG, Ruiqi; CHEN, Yingyin; OUYANG, Xumei; LI, Wenting; SUN, Yihao; PENG, Anghui. Cancer epigenetics: from laboratory studies and clinical trials to precision medicine. **Cell Death Discovery**, [N.p.], vol. 10, no. 1, p. 28, 2024b. DOI: 10.1038/s41420-024-01803-z. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41420-024-01803-z>.

ZABAIU, Nada; FOUACHE, Allan; TROUSSON, Amalia; BARON, Silvére; ZELLAGUI, Amar; LAHOUEL, Mesbah; LOBACCARO, Jean-Marc A. Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. **Chemistry and Physics of Lipids**, [N.p.], vol. 207, pp. 214–222, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2017.04.005>. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009308417300257>.

ZHANG, Zhi-Min; LIU, Shuo; LIN, Krystal; LUO, Youfu; PERRY, John Jefferson; WANG, Yinsheng; SONG, Jikui. Crystal Structure of Human DNA Methyltransferase 1. **Journal of Molecular Biology**, [N.p.], vol. 427, no. 15, pp. 2520–2531, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2015.06.001>. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283615003411>.

ZHU, Kegan; LIU, Minghui; FU, Zheng; ZHOU, Zhen; KONG, Yan; LIANG, Hongwei; LIN, Zheguang; LUO, Jun; ZHENG, Huoqing; WAN, Ping; ZHANG, Junfeng; ZEN, Ke; CHEN, Jiong; HU, Fuliang; ZHANG, Chen-Yu; REN, Jie; CHEN, Xi. Plant microRNAs in larval food regulate honeybee caste development. **PLoS genetics**, [N.p.], vol. 13, no. 8, p. e1006946, Aug. 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006946>.

ZOU, L; HARKEY, M R; HENDERSON, G L. Effects of intrinsic fluorescence and quenching on fluorescence-based screening of natural products. **Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology**, Germany, vol. 9, no. 3, pp. 263–7, Apr. 2002. DOI: 10.1078/0944-7113-00121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12046870>.

ZWERGEL, Clemens; FIORAVANTI, Rossella; MAI, Antonello. PD-L1 small-molecule modulators: A new hope in epigenetic-based multidrug cancer therapy? **Drug Discovery Today**, [N.p.], vol. 28, no. 2, p. 103435, 2023. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.103435>.