

Efeito da combinação curcumina e oxaliplatina na migração celular *in vitro*

Yuri Carpes Machado¹, Lucas Umpierre Conter², Ivana Grivicich³

¹Acadêmico do Curso de Farmácia, Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS, Brasil; ²Biomédico, Laboratório de Biologia do Câncer, PPG em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde, Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS, Brasil; ³Professor-Orientador do Curso de Medicina e do PPG em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde, Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS, Brasil.

Resumo

O câncer colorretal é uma das neoplasias mais prevalentes no mundo, tratado frequentemente com oxaliplatina, fármaco eficaz, mas limitado por resistência celular e efeitos adversos. A curcumina, um polifenol derivado da *Curcuma longa*, apresenta propriedades antitumorais e capacidade de modular vias de proliferação e migração celular. Este estudo investigou os efeitos isolados e combinados da oxaliplatina e curcumina sobre a migração celular em linhagens celulares de adenocarcinoma colorretal HT-29 e HCT-116. Ensaios de migração demonstraram reduções discretas na área da lesão após 48h e 72h, sem diferenças significativas em relação ao controle. A associação dos compostos não potencializou a inibição da migração celular, sugerindo influência do perfil genético das linhagens na resposta terapêutica. Conclui-se que são necessários estudos adicionais para elucidar os mecanismos moleculares envolvidos e avaliar o potencial da curcumina como adjuvante no tratamento do câncer colorretal.

Palavras-chave: câncer colorretal, curcumina, oxaliplatina, migração celular

Abstract

Colorectal cancer is one of the most prevalent neoplasms worldwide, frequently treated with oxaliplatin, an effective drug limited by cellular resistance and adverse effects. Curcumin, a polyphenol derived from *Curcuma longa*, exhibits antitumor properties and the ability to modulate cell proliferation and migration pathways. This study investigated the isolated and combined effects of oxaliplatin and curcumin on cell migration in colorectal adenocarcinoma cell lines HT-29 and HCT-116. Migration assays demonstrated discrete reductions in wound area after 48h and 72h, with no significant differences compared to untreated controls. The combination of compounds did not enhance the inhibition of cell migration, suggesting that the genetic profile of the cell lines influences therapeutic response. Further studies are required to elucidate the underlying molecular mechanisms and to evaluate the potential of curcumin as an adjuvant in colorectal cancer treatment.

Keywords: colorectal cancer, curcumin, oxaliplatin, cell migration

Introdução

Definido como um tumor que acomete um segmento de intestino grosso e o reto, o câncer colorretal (CCR) é o terceiro tipo de câncer mais comum no mundo, representando aproximadamente 10% de todos os casos de câncer e é a segunda principal causa de mortes relacionadas ao câncer no mundo todo (OMS, 2025). De acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer, o número estimado de casos novos de câncer de cólon e reto para o Brasil, para cada ano

do triênio de 2023 a 2025, é de 45.630 casos, correspondendo a um risco estimado de 21,10 casos por 100 mil habitantes. O câncer colorretal foi responsável por aproximadamente 20.000 óbitos no Brasil em 2020 (SANTOS et al., 2023).

O principal fator de risco para essa neoplasia é a idade acima dos 50 anos. Outros fatores de risco observados são: sobrepeso e obesidade; sedentarismo; dieta rica em carne vermelha, embutidos e alimentos ultraprocessados; consumo de carne vermelha preparada em elevadas temperaturas; tabagismo; consumo abusivo de

bebidas alcoólicas; doenças inflamatórias do intestino, como a colite inflamatória e a doença de Crohn; síndrome de Lynch e polipose adenomatosa familiar; histórico familiar de câncer colorretal em parentes de primeiro grau (IONESCU et al., 2023; ISAKSEN; DANKEL, 2023).

As principais formas de prevenção incluem uma dieta rica em fibras (25 g a 30 g de fibra por dia), composta de grãos, frutas, legumes, verduras e cereais, pois as fibras alimentares de origem vegetal estimulam a formação de ácidos graxos de cadeia curta, que no câncer colorretal podem afetar a proliferação celular e induzir a apoptose; o consumo de laticínios é associado a um menor risco para câncer colorretal; consumo reduzido de carne vermelha (500 g de carne cozida por semana); evitar o consumo de embutidos, bebidas alcoólicas e cigarros; prática de atividades físicas regulares (CHU et al., 2025).

O CCR, na maioria dos casos, é assintomático em seus estágios iniciais, o que dificulta o diagnóstico e o tratamento. Os principais sintomas são a anemia de origem desconhecida em pessoas com mais de 50 anos; sangue nas fezes; mudanças no hábito intestinal, diarreia ou constipação, dores abdominais ou cólicas persistentes e perda de peso sem razão aparente (GANDINI et al., 2024). O nível de risco em que o paciente se encontra, baseado em histórico familiar, doenças prévias ou existentes, se fez radioterapia na região abdominal, entre outros, influencia na frequência em que serão realizadas essas técnicas de diagnóstico (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2025).

Uma vez que o indivíduo é diagnosticado com CCR, o procedimento a ser realizado antes da ressecção cirúrgica é definir o estadiamento, a fim de determinar se o câncer se propagou para outros tecidos e também a fim de delinear a forma mais apropriada de tratamento. O estadiamento é dividido em estágios que iniciam no zero (0) e vai até o quatro (IV), no qual o estágio 0 é considerado um câncer formado recentemente e o IV indica um estágio mais avançado em que já ocorreu invasão a outros tecidos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2025).

A escolha do tratamento varia de acordo com o estadiamento, a localização e a disseminação da doença. Em geral, a ressecção cirúrgica é a principal abordagem para tumores no cólon, sobretudo em estágios iniciais. Já para tumores no reto ou no ânus, a cirurgia não costuma estar na primeira opção do tratamento, mas pode ser realizada no seu decorrer. Já, o tratamento primário para o CCR metastático irresssecável é a terapia sistêmica (quimioterapia citotóxica, terapia biológica como anticorpos contra fatores de crescimento celular,

imunoterapia e suas combinações) (BILLER; SCHRAG, 2021).

A oxaliplatina (OXA) é o único composto platinado a apresentar atividade clínica no câncer colorretal, é da terceira geração de drogas anticâncer com base de platina. Apresenta maior eficácia e menor toxicidade que a carboplatina e a cisplatina e assim, sendo a primeira linha de escolha farmacológica no tratamento do câncer colorretal (KANG et al., 2021). Classificada como agente alquilante, a oxaliplatina exerce sua função citotóxica através da interação com o DNA, formando adutos intracadeias e juntamente, em menor proporção, com ligações cruzadas intercadeias. Isso afeta o pareamento de bases do DNA, replicação, transcrição gênica e reparo, levando eventualmente a morte celular por apoptose. A oxaliplatina se diferencia de outros compostos platinados por ter uma porção elevada de diaminociclohexano, levando ao aumento de citotoxicidade através de diferenças nos padrões de distorção molecular do DNA (HASHEMI et al., 2024).

A taxa de resposta ao tratamento com oxaliplatina varia entre 60% e 65% e cada paciente tem uma resposta diferente ao seu uso (MAURI et al., 2020). Com seu uso na clínica cada vez mais rotineiro, efeitos colaterais começaram a ser relatados, como neurotoxicidade periférica, reações gastrointestinais e mielossupressão. Essas reações adversas podem afetar diretamente o plano de tratamento. A oxaliplatina pode também induzir o surgimento da síndrome da obstrução sinusoidal hepática em pacientes diagnosticados com câncer colorretal, ocorrendo de forma mais expressiva em pacientes com câncer colorretal com metástase no fígado e podendo progredir para lesão hepática ou até mesmo fibrose hepática (KANG et al., 2021; ZHU et al., 2021).

A fim de potencializar o efeito, aumentar a citotoxicidade em células tumorais e buscar sinergismo entre compostos, a oxaliplatina é muitas vezes utilizada de forma combinada com outros agentes antineoplásicos. Entre as combinações mais utilizadas no tratamento do câncer colorretal estão o FOLFOX (5-Fluorouracil [5-FU], leucovorina e oxaliplatina), sendo essa combinação o regime padrão para quimioterapia adjuvante e de primeira escolha para pacientes com câncer colorretal metastático, e associada a um aumento de 18 a 24 meses de sobrevida quando comparado a pacientes não tratados; FOLFOXIRI (5-FU, leucovorina, oxaliplatina e irinotecano) e IFL (irinotecano, 5-FU e ácido Folínico) (GRIVICICH et al., 2001; KANG et al., 2021; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2025).

A exposição prolongada à oxaliplatina pode levar à resistência das células ao quimioterápico, assim afetando sua eficácia como opção de tratamento.

Os principais mecanismos de resistências a esse antineoplásico estão ligados a genes responsáveis pelo reparo de DNA, como o RPA1 que dá início a uma via de identificação de lesão, incisão e reparo ou através da regulação negativa da expressão de proteínas transportadoras, como a ABCG2 que é responsável por levar a droga em questão para o meio intracelular (HSU et al., 2018). A fim de superar os mecanismos de resistência o antineoplásico é muitas vezes utilizado de forma conjunta com compostos naturais obtidos de extratos vegetais (DESARI et al., 2022).

Historicamente utilizada na medicina tradicional oriental, a curcumina (CUR) é o principal composto ativo isolado do rizoma da planta *Curcuma longa* Linn, no Brasil conhecida como açafrão da Índia, e muito utilizada na culinária (LEWINSKA et al., 2014). Muita atenção tem sido dirigida para estudar as aplicações médicas desse composto no tratamento de cânceres humanos, uma vez que foi demonstrado que a CUR exibe atividade anticancerígena e apoptótica em uma ampla variedade de linhagens de células tumorais, entre elas de câncer de cabeça e pescoço, geniturinário, colorretal, mama, ovário, melanoma, pulmão, fígado e sarcoma (WANG et al., 2009; ZHENG et al., 2025).

Alguns estudos têm associado o consumo de curcumina a uma menor incidência de neoplasias (MANSOURI et al., 2020). Além disso, foi demonstrado que esse composto exerce uma atividade antitumoral por meio da modulação de múltiplas vias de sinalização intracelular, incluindo fatores de transcrição, receptores celulares, citocinas, enzimas como quinases e fatores de crescimento (ZOI et al., 2021). Outros estudos demonstram que a curcumina pode induzir a expressão de proteínas pró-apoptóticas e participar na regulação de vias de morte celular associadas a processos inflamatórios (AGARWAL et al., 2018). Além de suas propriedades antitumorais, a curcumina também apresenta efeitos benéficos à saúde humana por meio de sua atividade antioxidante, exercida em diferentes etapas da cascata do ácido araquidônico, modulando a ação de diversas enzimas e citocinas pró-inflamatórias. Adicionalmente, evidências científicas comprovam sua ação anti-inflamatória, antiviral e antifúngica, com potenciais aplicações terapêuticas no manejo de condições como aterosclerose, diabetes mellitus, infecção pelo HIV/AIDS e diversas doenças autoimunes (CHAINANI, 2003; MOGHADAMTOUSI et al., 2014; MARTON et al., 2021).

Estudos para avaliar a toxicidade da curcumina foram conduzidos em diferentes animais, tais como ratos, porquinhos da Índia e macacos, que não

demonstraram nenhum efeito adverso mesmo após a administração de altas doses de curcumina. Porém algumas espécies de camundongo se mostraram susceptíveis à hepatotoxicidade após a administração do composto. Em estudo clínico de fase II, a curcumina foi bem tolerada tanto na dose de 2 g quanto na de 4 g e foi demonstrado uma redução no número de lesões pré-neoplásicas no cólon e reto (CARROLL et al., 2011). A curcumina tem como obstáculo para seu uso clínico sua baixa solubilidade, baixa biodisponibilidade em meio aquoso e rápida metabolização e rápida eliminação do sistema circulatório (IDOUDI et al., 2022).

Tem sido demonstrado que a curcumina pode induzir danos ao DNA em diferentes tipos de câncer (DAI et al., 2016; KUMAR et al., 2016). No câncer colorretal, o principal mecanismo pelo qual a curcumina atua, é inibindo o crescimento celular através da indução de morte celular por apoptose, esse processo acontece através da modulação de enzimas (COX 2), fatores de transcrição (NF-κB), família da Bcl-2 (Bcl-2, Bax e Bcl-xL), receptores de morte (DR5 e Fas) enzimas de protease (caspase 3 e caspase 8), espécies reativas de oxigênio e reguladores de ciclo celular (TP53) (PRICCI et al., 2020; IDOUDI et al., 2022).

Neste sentido, este estudo teve por objetivo verificar o potencial da migração celular após tratamentos isolados e combinados de oxaliplatina e curcumina nas linhagens celulares de câncer colorretal humano HT-29 e HCT-116.

Materiais e Método

Linhagens Celulares e Manutenção das Culturas

Foram utilizadas as linhagens celulares de adenocarcinoma colorretal HT-29 e HCT 116 adquiridas da American Type Culture Collection (Rockville, MD, EUA). As células foram mantidas em frascos de cultura de 25 cm² com meio de cultura DMEM (Invitrogen, SP, Brasil) contendo L-glutamina 2% (p/v) (Sigma Aldrich, SP, Brasil) e soro fetal bovino 10% (v/v) (Invitrogen, SP, Brasil), a 37°C em atmosfera de 5% de CO₂ e umidade de no mínimo 95%.

Avaliação de Migração Celular

Para a avaliação da migração celular, as linhagens celulares foram incubadas em placas de 24 poços, em uma concentração de 2x10⁵ células por poço, por 24h. Após o período de incubação, foi utilizado uma ponteira de 200 µL para aferir uma “lesão” vertical na monocamada de células. Em seguida, após remoção do meio de cultura e restos celulares, foi adicionado meio de cultura com diferentes combinações de tratamento definidas em estudo piloto (OXA 56,9 e 3,7 µg/mL para as linhagens HT-

29 e HCT-116, respectivamente; e CUR 15,2 e 14,2 µg/mL para as linhagens HT-29 e HCT-116, respectivamente). Os compostos foram utilizados de forma isolada e combinados simultaneamente, As concentrações utilizadas correspondem aos valores de IC₅₀ (concentração necessária para atingir 50% de morte celular) de cada composto. A seguir as placas foram incubadas por diferentes tempos. Utilizando uma câmera digital (AxioCamMRC, Carl Zeiss) em lente objetiva de 5 X, acoplada ao microscópio óptico invertido com contraste de fase (Axiovert 25, Carl Zeiss, Alemanha), o programa MRGrab 1.0.0.4 (Carl Zeiss) e o software ImageJ, os poços foram fotografados em 0h, 24h, 48h 72h após o tratamento (CALVIN et al., 2014).

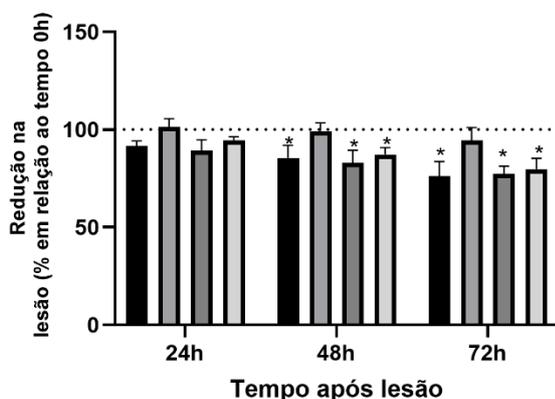
Análise Estatística

Foi realizado análise de variância de uma via (one-way ANOVA) com o teste post hoc para comparar os parâmetros de cada grupo. Os valores de p <0,05 foram considerados estatisticamente significativos, dependendo do teste realizado, utilizando o software Graphpad Prism® (Graphpad Software Inc; versão 5.01) para realização dos testes.

Resultados e Discussão

A avaliação de migração celular demonstrou que na linhagem celular HT-29, os tratamentos: oxaliplatina + curcumina e curcumina isolada apresentaram uma redução de aproximadamente 20% e 30% da superfície do ferimento após 48h e 72h, respectivamente, valores semelhantes ao controle não tratado (Figura 1A). Já na linhagem HCT 116 os tratamentos com os agentes isolados e combinados levaram a uma redução de aproximadamente 20% da superfície do ferimento após 48h de exposição quando comparado ao tempo 0h. No tempo de 72h esta redução chegou a 30%. Porém, a redução em todos os tratamentos não ultrapassou o valor encontrado no controle não tratado que foi de 50% no tempo de 72h (Figura 1B).

(A)



(B)

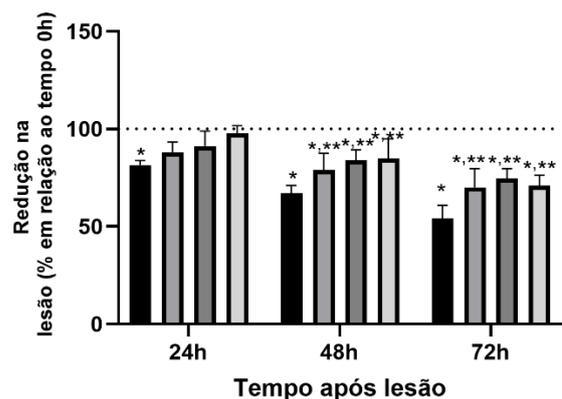


Figura 1. Percentual de redução da superfície de lesão nas linhagens celulares de adenocarcinoma colorretal HT-29 (A) e HCT 116 (B). Controle não tratado (■); tratamento com OXA (▒); tratamento com CUR (▓); combinação OXA + CUR (◻). O tempo 0h está representado pelo valor de 100%. Os resultados são expressos como média ± DP, n = 6. *Estatisticamente diferente do tempo 0h; **Estatisticamente diferente do controle não tratado (p < 0.05).

Em um estudo avaliando o efeito da curcumina em linhagens de câncer colorretal SW480 e SW480 resistente a 5-fluorouracil foi demonstrado que após 48h de exposição a curcumina não altera o padrão de migração da linhagem SW480 e induz a um fechamento da lesão não muito expressivo na linhagem SW480 resistente a 5-fluorouracil. Ainda definiram que após tratamento, ocorre uma regulação negativa (*downregulation*) do receptor de insulina e do IGF-1R, indicando uma correlação com o efeito na migração celular (HOSEINI; ZAND; CHERAGHPOU et al., 2019). Outro estudo, onde o efeito da curcumina na capacidade de migração celular, foi verificado na linhagem de adenocarcinoma colorretal CC531, foi demonstrado que a curcumina após 72h de exposição induz a um fechamento mínimo da lesão, não sendo de grande significância estatística (HERRERO DE LA PARTE et al., 2021).

Em nosso estudo mostramos que na linhagem celular HT-29 somente os tratamentos com curcumina e combinado levaram a uma redução da lesão e que este efeito não foi diferente do observado com o controle não tratado. Isso pode sugerir que a OXA não tem efeito na migração celular nesta linhagem. Por outro lado, na linhagem celular HCT-116 todos os tratamentos, incluindo a OXA isolada, levaram ao fechamento de aproximadamente 30% da lesão inicial, quando comparado ao tempo 0h. Entretanto, em nenhuma das linhagens o fechamento da lesão foi maior que no controle não tratado. Esses achados podem ser explicados pelas diferenças de características entre as linhagens celulares estudadas.

A cultura de células é um modelo *in vitro* muito utilizado na pesquisa do câncer, pois as linhagens celulares mantêm a maioria das características genéticas do câncer de origem, possibilitando diversos tipos de análises (MIRABELLI; COPPOLA; SALVATORE et al., 2019). Em diversas pesquisas envolvendo algum tipo de câncer, é muito comum que se utilize mais de uma linhagem do mesmo tipo de câncer, uma vez que cada linhagem possui diferentes alterações moleculares. No câncer colorretal já existem mais de 60 linhagens disponíveis para pesquisa (CANCER CELL LINE ENCYCLOPEDIA, 2025), entre elas, a, linhagens celulares utilizadas neste estudo, HT-29 e HCT 116.

Isolada em 1964 de um tumor primário, a linhagem HT-29 foi obtida de uma paciente caucasiana de 44 anos com adenocarcinoma colorretal. Em sua caracterização inicial foi possível identificar mutações nos genes *APC*, *BRAF*, *PIK3CA*, *SMAD4* e *TP53* (AMERICAN TYPE CULTURE COLLECTION, 2025). Importantes fatores secretados no meio de cultura pela HT-29 foram identificados, sendo eles: citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF) e interleucinas (IL β e IL6); fatores de crescimento (TGF α e β); quimiocinas como IL-8; fatores pró-angiogênicos (IL-15); e citocinas imunomoduladoras (IL-3) (DESAI et al., 2013). Ou seja, a linhagem HT-29 secreta um amplo espectro de citocinas pró-inflamatórias (TNF, IL-1 β , IL-6), fatores de crescimento (TGF- α e TGF- β) e quimiocinas (IL-8), além de apresentar mutações em genes-chave como *TP53* e *BRAF*. Esse microambiente inflamatório e o perfil genético específico influenciam diretamente a resposta a agentes quimioterápicos, como a oxaliplatina, droga para a qual a HT-29 é um modelo clássico de avaliação de citotoxicidade e indução de apoptose (SCHUBERT et al., 2019; LEI et al., 2021). Dessa forma, a HT-29 está mais associada a estudos sobre efeito e mecanismo de ação da oxaliplatina (LI et al., 2021).

Já a linhagem HCT 116 foi isolada de um homem caucasiano adulto, diagnosticado com câncer colorretal. Possui uma mutação no códon de número 13 do oncogene *ras*, que é um transdutor de sinal extracelular (AMERICAN TYPE CULTURE COLLECTION, 2022). A linhagem possui diversas mutações genéticas, como nos genes *TP53*, responsável por regular ciclo celular e iniciar apoptose; *mTOR*, que está envolvido na regulação de diversos processos celulares, como crescimento e proliferação; *PIK3CA*, envolvida na migração e proliferação celular; *AKT1*, que atua regulando divisão celular; *CDC7*, que atua na regulação do ciclo celular; e *BCL2L13*, que atua na via de morte celular por apoptose (ROUILLARD et al., 2016). Em síntese,

a linhagem HCT 116 apresenta um conjunto de alterações em genes intimamente relacionadas à regulação da mobilidade e invasão celular, incluindo *PIK3CA*, *AKT1* e *mTOR*. Essas alterações ativam vias de sinalização celular, como PI3K/AKT/mTOR, que modulam a reorganização do citoesqueleto, adesão célula–matriz e proliferação, favorecendo o potencial migratório e a capacidade metastática. Assim, essa linhagem é amplamente empregada como modelo experimental para estudos envolvendo migração e invasão celular (ZHAO, et al., 2015).

Conclusões

Os resultados deste estudo indicam que a CUR, isolada ou em combinação com a OXA, não promoveu efeito significativo na inibição da migração celular das linhagens celulares HT-29 e HCT-116 quando comparadas ao controle não tratado. Embora ambas as linhagens tenham apresentado reduções discretas na área da lesão ao longo do tempo, tais efeitos não se mostraram superiores ao fechamento observado naturalmente no grupo controle. Esses achados reforçam que as diferenças genéticas e moleculares entre as linhagens celulares influenciam diretamente sua resposta aos agentes terapêuticos, sugerindo que a HT-29 é mais sensível a mecanismos relacionados à ação citotóxica da OXA, enquanto a HCT-116 apresenta maior associação a vias de regulação da migração celular.

Apesar de não evidenciar um sinergismo robusto entre CUR e OXA sobre a migração celular, o presente trabalho contribui para a compreensão do papel desses compostos em modelos *in vitro* de câncer colorretal. Estudos adicionais, envolvendo diferentes concentrações, tempos de exposição e análises moleculares complementares, são necessários para elucidar os potenciais efeitos moduladores da CUR, bem como seu impacto na resistência e na resposta terapêutica frente à OXA.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Referências

AGARWAL, Ayushi; KASINATHAN, Akiladdevi; GANESAN, Ramamoorthi; et al. Curcumin induces apoptosis and cell cycle arrest via the activation of reactive oxygen species-independent mitochondrial apoptotic pathway in Smad4 and p53 mutated colon adenocarcinoma HT29 cells. *Nutrition Research*, v. 51, p. 67-81, 2018.

- AMERICAN CANCER SOCIETY. Colon and rectal cancer: detection, diagnosis and staging. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging.html>. Acesso em 18 jul. 2025.
- AMERICAN TYPE CULTURE COLLECTION. HT-29. EUA, 2022b. Disponível em: <https://www.atcc.org/products/htb-38>. Acesso em 30 jul. 2025.
- BILLER, Leah H.; SCHRAG, Deborah. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *JAMA*, v. 325, n. 7, p. 669-685, 2021.
- CALVIN, Justus R.; et al. *In vitro* Cell Migration and Invasion Assays. *Journal of Visualized Experiments*, n. 88, p. 51046, 2014.
- CANCER CELL LINE ENCYCLOPEDIA. Disponível em: <https://sites.broadinstitute.org/ccle/>. Acesso em 30 jul. 2025.
- CARROLL, Robert E.; BENYA, Richard V.; TURGEON, Danielle K.; et al. Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. *Cancer Prevention Research (Philadelphia)*, v. 4, p. 354-364, 2011.
- CHAINANI-WU, Nita. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of turmeric (*Curcuma longa*). *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, v. 9, p. 161-168, 2003.
- CHU, Anne H; LIN, Kehuan; CROKER, Helen; et al. Dietary patterns and colorectal cancer risk: Global Cancer Update Programme (CUP Global) systematic literature review. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 121, n. 5, p. 999-1016, 2025.
- DAI, Chongshan; LI, Daowen; GONG, Lijing; et al. Curcumin ameliorates furazolidone-induced DNA damage and apoptosis in human hepatocyte L02 cells by inhibiting ROS production and mitochondrial pathway. *Molecules*, v. 21, n. 8, p. 1061, 2016.
- DASARI, Shaloom; NJIKI, Sylvianne; MBEMI, Ariane; et al. Pharmacological effects of cisplatin combination with natural products in cancer chemotherapy. *International Journal of Molecular Science*, v. 23, n. 3, p. 1532, 2022.
- DESAI, Sejal; KUMAR, Amit; LASKAR, S.; et al. Cytokine profile of conditioned medium from human tumor cell lines after acute and fractionated doses of gamma radiation and its effect on survival of bystander tumor cells. *Cytokine*, v. 61, p. 54-62, 2013.
- GANDINI, Annalice; TAIEB, Julien; BLONS, Hélène; et al. Early-onset colorectal cancer: from the laboratory to the clinic. *Cancer Treatment Reviews*, v. 130, p. 102821, 2024.
- GRIVICICH, Ivana; MANS, Dennis R.; PETERS, Godefridus J.; et al. Irinotecan and oxaliplatin: an overview of the novel chemotherapeutic options for the treatment of advanced colorectal cancer. *Brazilian Journal of Medical Biological Research*, v. 34, n. 9, p. 1087-1103, 2001.
- HASHEMI, Mehrdad; ESBATI, Nastaran; RASHIDI, Mohsen; et al. Biological landscape and nanostructural view in development and reversal of oxaliplatin resistance in colorectal cancer. *Translational Oncology*, v. 40, p. 101846, 2024.
- HERRERO DE LA PARTE, B.; RODEÑO-CASADO, M.; ITURRIZAGA CORRECHER, S.; et al. Curcumin reduces colorectal cancer cell proliferation and migration and slows in vivo growth of liver metastases in rats. *Biomedicine*, v. 9, n. 9, p. 1183, 2021.
- HOSSEINI, Seyed A.; ZAND, Hamid; CHERAGHPOUR, Makan. The influence of curcumin on the downregulation of MYC, insulin and IGF-1 receptors: a possible mechanism underlying the anti-growth and anti-migration in chemoresistant colorectal cancer cells. *Medicina (Kaunas)*, v. 55, n. 4, p. 90, 2019.
- HSU, Hsi-Hsien; CHENG, Ming-Cheng; BASKARAN, Rathinasamy; et al. Oxaliplatin resistance in colorectal cancer cells is mediated via activation of ABCG2 to alleviate ER stress induced apoptosis. *Journal of Cellular Physiology*, v. 233, n. 7, p. 5458-5467, 2018.
- IDOUDI, Sourour; BEDHIAFI, Takwa; HIJJI, Yousef M.; et al. Curcumin and derivatives in nanoformulations with therapeutic potential on colorectal cancer. *AAPS PharmSciTech*, v. 23, n. 5, p. 115, 2022.
- IONESCU, Vlad A.; GHEORGHE, Gina; BACALBASA, Nicolae; et al. Colorectal cancer: from risk factors to oncogenesis. *Medicina (Kaunas)*, v. 59, n. 9, p. 1646, 2023.
- ISAKSEN, Ilrja M.; DANKEL, Simon N. Ultra-processed food consumption and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*, v. 42, n. 6, p. 919-928, 2023.
- KANG, Lumei; TIAN, Yuyang; XU, et al. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical features, mechanisms, prevention and treatment. *Journal of Neurology*, v. 268, n. 9, p. 3269-3282, 2021.
- KUMAR, Devbrat; BASU, Soumya; PARIJA, Lucy; et al. Curcumin and ellagic acid synergistically induce ROS generation, DNA damage, p53 accumulation and apoptosis in HeLa cervical carcinoma cells. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, v. 81, p. 31-37, 2016.
- LEI, Guoqiong; LIU, Sushun; YANG, Xin; et al. TRIM29 reverses oxaliplatin resistance of P53 mutant colon

cancer cell. Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology, p. 8870907, 2021.

LEWINSKA, Anna; ADAMCZYK, Jagoda; PAJAK, Justyna; et al. Curcumin-mediated decrease in the expression of nucleolar organizer regions in cervical cancer (HeLa) cells. Mutation Research. Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, v. 771, p. 43-52, 2014.

LI, Yaru; SUN, Zirui; CUI, Yujun; et al. Oxaliplatin derived monofunctional triazole-containing platinum(II) complex counteracts oxaliplatin-induced drug resistance in colorectal cancer. Bioorganic Chemistry, v. 107, p. 104636, 2021.

MANSOURI, Kamran; RASOULPOOR, Shna; DANESHKAH, Alireza; et al. Clinical effects of curcumin in enhancing cancer therapy: a systematic review. BMC Cancer, v. 20, n. 1, p. 791, 2020.

MARTON, Ledyane T.; PESCHINI-E-SALZEDAS, Lais M.; CAMARGO, Maria Eduarda C.; et al. The effects of curcumin on diabetes mellitus: a systematic review. Frontiers in Endocrinology, v. 12, p. 669448, 2021.

MAURI, Gianluca; GORI, Viviana; BONAZZINA, Erica; et al. Oxaliplatin retreatment in metastatic colorectal cancer: systematic review and future research opportunities. Cancer Treatment Reviews, v. 91, p. 102112, 2020.

MIRABELLI, Peppino; COPPOLA, Luigi; SALVATORE, Marco. Cancer cell lines are useful model systems for medical research. Cancers (Basel), v. 11, n. 8, p. 1098, 2019.

MOGHADAMTOUSI, Soheil Z.; KADIR, Habsah A.; HASSANDARVISH, Pouya; et al. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. BioMed Research International, p. 186864, 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Colorectal cancer. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>. Acesso em 30 jul. 2025.

PRICCI, Maria; GIRARDI, Bruna; GIORGIO, Floriana; et al. Curcumin and colorectal cancer: from basic to clinical evidences. International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 7, p. 2364, 2020.

ROUILLARD, Andrew. D.; GUNDERSEN, Gregory. W.; FERNANDEZ, Nicolas. F.; et al. The harmonizome: a collection of processed datasets gathered to serve and mine knowledge about genes and proteins. Database (Oxford), 2016, baw100.

SANTOS, Marcell O.; DE LIMA, Fernanda C. S.; MARTINS, Luís Felipe L.; et al. Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 69, n. 1, p. e-213700, 2023.

SCHUBERT, Justyna; KHOSRAWIPOUR, Veria; CHAUDHRY, Haris; et al. Comparing the cytotoxicity of taurolidine, mitomycin C, and oxaliplatin on the proliferation of *in vitro* colon carcinoma cells following pressurized intra-peritoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). World Journal of Surgical Oncology, v. 17, n. 1, p. 93, 2019.

WANG, Jin-bo; QI, Li-li; ZHENG, Shui-di Zheng; et al. Curcumin induces apoptosis through the mitochondria-mediated apoptotic pathway in HT-29 cells. Journal of Zhejiang University. Science. B, v. 10, n. 2, p. 93-102, 2009.

ZHAO, Lv-Cui; LI, Jing Li; LIAO, Ke; et al. Evodiamine induces apoptosis and inhibits migration of HCT-116 human colorectal cancer cells. International Journal of Molecular Science, v. 16, n. 11, p. 27411-27421, 2015.

ZHENG, Hao; LI, Shenglong; WANG, Ye; et al. Curcumin inhibits colorectal cancer progression by targeting PTBP1 and CDK2-mediated pathways. Frontiers in Oncology, v. 15, p. 1566889, 2025.

ZHU, Chen; REN, Xiuhua; LIU, Dong; et al. Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome. Toxicology, v. 460, p. 152882, 2021.

ZOI, Vasiliki; GALANI, Vasiliki; LIANOS, Georgios D.; et al. The role of curcumin in cancer treatment. Biomedicine, v. 9, n. 9, p. 1086, 2021.