

TRATAMENTO COM RUTINA EM CULTIVO CELULAR DE GLIOMAS

Data de aceite: 02/05/2024

Adinei Abadio Soares

Discente do Curso de Medicina da
Universidade Federal da Fronteira Sul
(UFFS), Chapecó-SC, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/8546489496709575>

Bernardo Ribeiro Böhm

Discente do Curso de Medicina da
Universidade Federal da Fronteira Sul
(UFFS), Chapecó-SC, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/1114985372559037>

Aschley Meyer

Discente no mestrado em ciências
biomédica da Universidade Federal da
Fronteira Sul (UFFS), Chapecó-SC, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/8392524255071942>

Marcelo Lemos Vieira da Cunha

Departamento de Neurocirurgia e
Oncologia. Chapecó-SC, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/5628308452030350>

Luan Lucena

Departamento de Neurocirurgia e
Oncologia. Chapecó-SC, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/6655831354520755>

João Victor Garcia de Souza

Docente na Universidade Federal da
Fronteira Sul - Campus Chapecó/SC
<http://lattes.cnpq.br/7132660988116093>

Leonardo Leiria Barbosa

Docente na Universidade Federal da
Fronteira Sul - Campus Chapecó/SC
<http://lattes.cnpq.br/8637712039331911>

Débora Tavares de Resende e Silva

Docente na Universidade Federal da
Fronteira Sul - Campus Chapecó/SC
<http://lattes.cnpq.br/6093255618062496>

RESUMO: Os flavonoides estão presentes em várias espécies de vegetais consumidos pelos seres humanos e são primordiais na manutenção da saúde e no combate de doenças e neoplasias. A rutina é uma dessas substâncias naturais que tem potencial antitumoral expressivo, principalmente em neoplasias agressivas como os glioblastomas, que provocam a morte em menos de 2 anos na maioria das pessoas afetadas. **Objetivo:** A pesquisa analisou dados de estudos *in vitro* e *in vivo*, presentes nas plataformas científicas, para verificar o potencial antitumoral da rutina em células de gliomas. **Materiais e Métodos:** Realizada uma revisão da literatura e de artigos disponíveis no banco de dados MEDLINE/PubMed e SciVerse Scopus no período de 2014 a 2024. Nos critérios de

inclusão foram incorporados estudos que versam sobre tumores, neoplasias do sistema nervoso e flavonoides. As demais publicações foram excluídas das análises. **Resultados:** os gliomas são classificados conforme o perfil mutagênico que apresentam, fazendo parte do grupo de tumores primários mais incidentes e agressivos do sistema nervoso central. O tratamento desses tumores, particularmente os mais invasivos, ainda não é completamente resolutivo. Nesse contexto, a rutina demonstrou ser promissora e ter potencial terapêutico adjuvante de combate a essas neoplasias, principalmente na indução da apoptose, parada da divisão e regulação do metabolismo celular. **Conclusão:** Estudos em células de gliomas tratadas com rutina *in vitro* demonstraram que ela tem o potencial promissor de eliminar unidades tumorais e de combater o desenvolvimento dos gliomas. A rutina demonstra ser uma alternativa para terapia adjuvante nos controle desses tumores.

PALAVRAS-CHAVE: Flavonoide, Gliomas, Rutina, Tumores Primário, Sistema Nervoso Central.

RUTIN TREATMENT IN GLIOMA CELL CULTURE

ABSTRACT: Flavonoids are present in several species of vegetables consumed by humans and are essential in maintaining health and combating diseases and neoplasms. Rutin is one of these natural substances that has significant antitumor potential, especially in aggressive neoplasms, such as glioblasts, which cause death in less than 2 years in the majority of affected people. **Objective:** The research analyzed data from *in vitro* and *in vivo* studies, present on scientific platforms, to verify the antitumor potential of rutin in glioma cells. **Materials and Methods:** A review of the literature and articles available in the MEDLINE/PubMed and SciVerse Scopus database was carried out from 2014 to 2024. The inclusion criteria included studies covering tumors, neoplasms of the nervous system and flavonoids. The remaining publications were excluded from the analyses. **Results:** gliomas are classified according to the mutagenic profile they present, they are part of the group of most common and aggressive primary tumors of the nervous system. The treatment of these tumors, particularly the more invasive ones, is not yet completely effective. In this context, rutin demonstrated promise and has adjuvant therapeutic potential to combat these neoplasms, mainly in inducing apoptosis, stopping division and regulating cell metabolism. **Conclusion:** Studies on glioma cells treated with rutin *in vitro* demonstrated that it has the promising potential to eliminate tumor units and combat the development of gliomas. Rutin proves to be an alternative for adjuvant therapy to control these tumors.

KEYWORDS: Flavonoid, Gliomas, rutin, primary tumors, central nervous system.

INTRODUÇÃO

O termo gliomas é utilizado para nomear uma diversidade de tumores que têm origem nas células da glia. Essas neoplasias podem ser classificadas de acordo com as características citopatológicas e a capacidade de invadir regiões adjacentes ou de colonizar localidades diferentes da qual eles tiveram origem. Essa atividade metastática é observada em alguns tumores mais agressivos e invasivos que têm alto potencial de

malignidade, como os gliomas de alto grau. Tais neoplasias de maior graduação (gliomas de alto grau) são potencialmente fatais, não têm tratamento definitivo ou resolutivo e apresentam prognóstico muito desfavorável. Isso porque eles são muito prejudiciais ao organismo e exibem elevado percentual de reincidência após o tratamento cirúrgico e podem afetar outros órgãos, tecidos e sistemas, por exemplo, o glioblastoma que pode apresentar estimativa de sobrevida de apenas 15 meses (Luo *et al.*, 2020; Ganz, 2022; Wu *et al.*, 2023).

Porém, os gliomas de baixo grau, que também advêm das células da glia, são mais brandos e menos agressivos. Eles têm maiores recorrências em pessoas novas e podem ser classificados em um conjunto diversificado de tumores que apresentam desenvolvimento lento e com pouco potencial de proliferação celular ou de causar danos, dor e desconforto. Essa característica é melhor evidenciada em tumores de grau I, os quais apresentam conformações bem circunscritas e regionalizados, normalmente apresentam ótimo prognóstico e pouca ou nenhuma reincidência ao serem tratadas com ressecção cirúrgica. Porém, não é indicado considerá-los uma neoplasia efetivamente benigna, pois estão sujeitos a uma taxa considerável de malignização, infiltração e proliferação. Esse potencial maligno é mais comumente observado em tumores de grau II (baixo grau), que têm maiores percentuais de reincidência ou infiltração e podem esporadicamente letais, se não tratados (Wu *et al.*, 2023).

Os gliomas malignos destacam-se entre as demais neoplasias do sistema nervoso central pelo elevado potencial de agressividade. Mesmo com a evolução da tecnologia farmacêutica na elaboração de medicamentos mais resolutivos, ainda não existe um produto terapêutico eficiente contra esses tumores da glia. Porém, estudos *in vitro* nestas neoplasias têm demonstrado que a rutina, um flavonóide presente nos vegetais, pode ter potencial de combater esses tumores primários das células gliais, como na indução da morte celular pelo estímulo da proteína P53 (Yan *et al.*, 2019).

Os flavonóides fazem parte de uma vasta gama de substâncias disponíveis na natureza e são compostas por estruturas polifenólicas, os quais podem apresentar bioflavonóides na composição da cadeia química e orgânica. Eles estão presentes em raízes, frutas e vegetais e têm um amplo potencial de combater o desenvolvimento de moléstias, tratar doenças e mitigar transtornos no organismo, principalmente devido a existência do grupamento hidroxila na estrutura orgânica deles. A rutina é um desses polifenólicos que podem interagir com o sistema metálico em benefício da saúde. Ela é um flavonóide glicosídico com estrutura química de baixa massa molecular formada por quercetina e um carboidrato conhecido como rutinose. Ela é encontrada em raízes, vegetais com alto teor de fibra e demais alimentos naturais, como os provenientes das espécies *Triticum*, *Citrus sinensis*, *Prunus avium*, *Citrus*, *Prunus armeniaca*, *Allium cepa*, *Vitis vinifera* e *Prunus domestica* (Goyal, Verma, 2023).

Os flavonoides mais estudados são substâncias polifenólicas produzidas no interior de células vegetais que comumente são utilizadas na alimentação humana e animal, como as frutas e verduras. Além disso, na estrutura orgânica dos flavonoides é observada a prevalência de 15 átomos de carbono distribuídos na cadeia carbônica, constituída por anéis aromáticos e um anel heterocíclico. Ademais, a cadeia química orgânica desses flavonoides apresenta diferenças significativas as quais permitem classificá-los em diversos agrupamentos. Os principais exemplos da classificação, a partir das divergências encontradas em sua organização molecular, estão especificados nos seguintes grupos: isoflavonas, flavanonas, catequinas, antocianidinas, flavonóis e flavonas. Igualmente, os flavonoides mais analisados pelo potencial neuroprotetor e que se destacam pelas propriedades terapêuticas são representados pela: luteolina, apigenina, catequina, epicatequina, kaempferol, epigallocatequina galato, rutina, baicaleína, quercetina, miricetina. Nesse viés, estudos envolvendo essas 10 moléculas listadas indicam que todas elas apresentam potencial expressivos na proteção do sistema nervoso, com exceção da apigenina que não se destacou na prevenção da morte de células saudáveis (Choi *et al.*, 2014).

RUTINA

As modificações celulares anormais e prejudiciais estão presentes na maioria das células doentes e alteradas por estresse químico e físico. Nesse viés, diversas substâncias naturais se destacam pela capacidade de atuar nas células e no organismo, em uma grande variedade de ligações químicas e conformações físicas ou fisiológicas, para promover a manutenção da homeostase celular e orgânica, além de ajudar no combate aos distúrbios metabólicos, oxidativos, inflamatórios e oncogênicos. Neste contexto, o potencial curativo do glicosídeo de quercetina, conhecido como rutina, é um dos mais notórios dentre os possíveis resultados terapêuticos que existem pelas interações entre substâncias naturais com os organismos animais e humanos. Igualmente, a rutina é um flavonol que se destaca pela estrutura química orgânica, a qual apresenta os agrupamentos de hidroxiflavona e glicosídeo (3, 3', 4', 5, 7-pentahidroxiflavona-3-ramnoglicosídeo), que facilita a atuação dela em processos orgânicos (Ghorbani, 2017; Ghanbari *et al.*, 2022; Ye *et al.*, 2023).

Tais agrupamentos químicos disponíveis na estrutura da rutina potencializam sua solubilização em água e viabilizam sua absorção pelas células do organismo, maximizando os impactos positivos nos tratamentos realizados *in vitro* e *in vivo*. Ademais, vários estudos indicam que esse produto natural não é tóxico e que ele apresenta diversos benefícios biológicos e orgânicos, quando ingeridos em quantidades ideais. Entre os principais potenciais benefícios estão o atraso no processo de envelhecimento, proteção de órgãos e sistemas, manutenção do estado de saúde, melhora de quadros de diabetes, redução da inflamação e combate à infecção microbiana. Além disso, esse flavonóide regula negativamente os efeitos oxidantes prejudiciais e ativa positivamente as moléculas e células com potencial protetor no sistema nervoso, hepático, reprodutor, cardíaco e renal (Ghanbari *et al.*, 2022; Lai *et al.*, 2023; Saafan *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2024 (b); Sirotkin, 2024).

A senescência é um fator intrínseco ao risco de desenvolver doenças agudas ou crônicas, como o câncer, o que desperta a necessidade de intervenção nos fatores facilitadores para o adoecimento e no reforço dos aspectos promotores contra as enfermidades. Nesse contexto, a rutina, um fitonutriente disponível nos vegetais, tem a capacidade de regular a atividade celular, combater os efeitos negativos da inflamação e do envelhecimento citopatológico, além de ajustar negativamente o estresse celular agudo. Ela pode ser uma alternativa para incrementar terapias contra doenças relacionadas ao envelhecimento e potencializar os tratamentos oncológicos (Dobrzynska *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2024(a)).

De acordo com pesquisas desenvolvidas *in vitro* e *in vivo* em animais, os benefícios da rutina ocorrem devido a capacidade que esse flavonóide tem de combater o perfil doentio de algumas células e suprimir malignidades de células anormais, mutantes, envelhecidas ou cancerígenas. Tal mecanismo é observado por intermédio da promoção da autofagia, também pela regulação negativa do perfil inflamatório, invasibilidade, proliferação e divisão celular descontrolada, metastização, angiogênese e resistência a quimioterápicos (Dobrzynska *et al.*, 2020, Farha *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2024(a)).

A rutina atua em favor do organismo e da homeostase celular pelo controle de elementos transcricionais nas células, ciclo celular, citocinas pró-inflamatórias, quinases e radical de oxigênio reativo, além de favorecer o transporte de produtos terapêuticos no organismo. Estudos realizados com a rutina indicam que esse agente natural tem a capacidade de atuar na quimioprevenção e na quimioterapia, além de poder minimizar os danos provocados por doenças e comorbidade prevalentes em pessoas de diversas idades, principalmente nas mais avançadas. Dessa forma, ela pode ser um agente capaz de potencializar consideravelmente os resultados obtidos na terapias contra as neoplasias, como a quimioterapia tradicional (Dobrzynska *et al.*, 2020, Farha *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2024(a)).

GLIOMAS

Entres os tumores do sistema nervoso, os gliomas são neoplasias mais prevalentes em crianças e adultos, com o seu desenvolvimento ocorrendo em células da glia, que estruturam esse sistema. Eles podem ser classificados em diversos subtipos e nomeados conforme a célula de origem, eliminação da parte 1p19q dos cromossomos de células tumorais, mutações ou perda de função do gene ATRX que codifica a proteína responsável por regular o arcabouço do ácido desoxirribonucleico (DNA), mutações no gene humano TP53 e mutação de Isocitrato Desidrogenase 1 e 2 (IDH 1/2) (White *et al.*, 2020; Galbraith, Snuderl, 2021; Ammendola *et al.*, 2023).

Em relação à mutação genética do tipo IDH, nos gliomas, a derivação IDH1 p. R132H é a mais recorrente e prevalece nos casos de tumores que apresentam alterações nos genes IDH1. Dessa forma, os demais subtipos de IDH1 são mais raros e dificilmente observados na clínica, com maior prevalência em astrocitomas. Igualmente, na classificação tumoral,

os astrocitomas difusos, que são tumores infiltrativos advindos das células dos astrócitos, apresentam mutações em IDH1/2, TP53 e ATRX. Para mais, os oligodendrogliomas, que são as neoplasias provenientes de células da glia conhecidas como oligodendrócitos, apresentam mutação em IDH1/2 com deleção do segmento cromossômico 1p19q, eles também apresentam predominâncias maior de mutações no gene IDH2 e são mais recorrentes em adultos (White *et al.*, 2020; Galbraith, Snuderl, 2021; Ammendola *et al.*, 2023).

Em análise dos tumores de origem gliais infiltrativos, mais prevalentes em pessoas com idade superior a 18 anos, destacam-se os oligodendrogliomas, que são classificados como gliomas invasivos e apresentam alteração genética em 1p/19q e presença de IDH-mutante, também exibindo um prognóstico mais benéfico para os pacientes. Por outro lado, o astrocitoma, outro tumor de origem glial com mutação em IDH, tem uma projeção prognóstica mais desfavorável. Além disso, entre esses gliomas difusos, há um subtipo de tumor classificado como glioblastoma Isocitrato Desidrogenase do tipo selvagem, que é potencialmente fatal. Isso decorre da dificuldade de ressecção cirúrgica radical, do alto grau de recorrência e da natureza metastática e infiltrativa desses tumores. Dessa forma, a maioria dos pacientes com essa doença morrem em 2 anos (White *et al.*, 2020; Ammendola *et al.*, 2023).

Os gliomas são divididos em grupos pela semelhança ou características citológicas, histopatológicas e epidemiológicas. Nesse contexto, eles podem ser classificados em famílias de modo que são obtidos: uma família de gliomas que mais prevalece em adultos, 2 famílias mais recorrentes na pediatria e uma família de gliomas astrocíticos circunscritos (Śledzińska *et al.*, 2021; Thomas, 2023).

A família representada por Gliomas Difusos do Tipo Adulto é composta por: Astrocitoma com mutação em IDH, Oligodendroglioma IDH mutante e deleção de 1p/19q no cromossomo e Glioblastoma classificado como IDH do tipo selvagem (Śledzińska *et al.*, 2021; Thomas, 2023).

A primeira família caracterizada pela incidência em crianças é classificada como Gliomas Difusos de Alto Grau do Tipo Pediátrico, de forma que ele abrange os seguintes conjuntos tumorais: Glioma difuso da linha média, que apresentam alterações genéticas no gene H3K27, Glioma hemisférico difuso com H3G34 mutada, Glioma hemisférico tipo infantil, Glioma difuso de alto grau do tipo pediátrico de tipo H3 e IDH selvagens. Igualmente, a segunda família de tumores recorrentes em crianças é representada pelos Gliomas Difusos de Baixo Grau do Tipo Pediátrico, que pode conglomerar as seguintes neoplasias: Glioma angiocêntrico, Astrocitoma difuso de genes MYB ou MYBL1 com alterações significativas, e Tumor neuroepitelial polimorfo de baixo grau em jovens (Śledzinska *et al.*, 2021; Thomas, 2023).

A última família é representada pelos Gliomas Astrocíticos Circunscritos, que conglopera os seguintes tumores: Xantastrocitoma pleomórfico, Astroblastoma (com alteração no gene MN1), Glioma cordoide, Astrocitoma de alto grau com peculiaridades pilóides, Astrocitoma pilocítico, Glioma cordoide e Astrocitoma subependimário de células gigantes (Śledzinska *et al.*, 2021; Thomas, 2023).

Entre as neoplasias que surgem das células do sistema nervoso, os gliomas malignos são os tumores mais incidentes no mundo. Entre essas doenças emergentes das células da glia o glioblastoma é muito recorrente, ele destaca-se pela capacidade de causar danos ao organismo. Mesmo com a evolução das técnicas terapêuticas e dos farmacológicos disponíveis para tratamento, esse tumor ainda pode ser potencialmente fatal (Ludwig, Kornblum, 2017).

Os gliomas têm altas taxas de incidência no mundo, representando aproximadamente 30% das neoplasias primárias do sistema nervoso central e 80% dos cânceres desse sistema. Dessa forma, é imprescindível que tecnologias emergentes, métodos inovadores, pesquisas e estudos genéticos sejam pioneiros para ofertar opções de tratamento contra essas mazelas (Ludwig, Kornblum, 2017; Sledzinska *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2024 (b)).

CULTIVO DE CÉLULAS E O TRATAMENTO COM FLAVONÓIDES

A cultura de células tem é uma técnica de pesquisa *in vitro* muito importante para a evolução do conhecimento científico e elaboração de produtos capazes de combater doenças. Pesquisas celulares *in vitro* desempenham um papel primordial e básico na biotecnologia, que é indispensável para o progresso da área médica farmacológica e biológica (Zhang *et al.*, 2016; Corró *et al.*, 2020).

A cultura celular deve ser realizada de forma que mantenha as características originais e as propriedades intrínsecas das células estudadas. Além disso, é necessário seguir as orientações laboratoriais no emprego das técnicas assépticas, de forma rígida, para evitar contaminações e destruição das células e dos meios pesquisados por outros microrganismos invasores. Entre os cuidados prestados para evitar infecção do ambiente experimental se destaca o emprego do queimador de Bunsen e uso da capela para segurança microbiológica que é indisponível para a manipulação das células e de produtos, como distribuição de volumes, pipetagem de substâncias, produtos e células, manipulação de células de passagem ou propagação de microrganismos em recipientes como a placas de Petri (Zhang *et al.*, 2016; Bykowski, Stevenson, 2020).

O cultivo em células tumorais ou cancerígenas deve ser realizado conforme orientações e metodologias científicas. Pesquisas desenvolvidas com emprego dessa técnica evidenciaram que a rutina, um produto natural e disponível na natureza, tem a capacidade de coibir diversos tipos de neoplasias pela indução à apoptose celular, coibição do desenvolvimento de células cancerígenas, interrupção do ciclo celular em unidade com divisão descontrolada, regulação negativa na formação de novos vasos sanguíneos, controle do estresse oxidativo e orquestração de cascatas celulares sinalizadoras no combate aos tumores (Farha *et al.*, 2022; Ghanbari *et al.*, 2022).

Estudos em células tratadas com 30-50 μM do flavonóide rutina provocaram o rebaixamento da viabilidade das células de glioblastoma via redução da atividade do microRNA miRNA-125b e das moléculas inflamatórias STAT3, TNF, IL-6 e demais interleucinas. Além disso, os flavonóides também demonstraram propriedades benéficas ao modular a microglia no combate aos tumores (Yan *et al.*, 2019; Nascimento *et al.*, 2022; Lima *et al.*, 2024).

A rutina tem o potencial de provocar danos máximos em células de gliomas cultivadas. Essa propriedade é evidenciada pela capacidade de promover a atividade da P53, liberação de citocromo C na apoptose, estimular BAX, coibir BCL, ativar a caspase 9 e caspase 3 para eliminar as células dormentes, compactação do núcleo, desestabilização da membrana, perda de função da mitocôndria (Yan *et al.*, 2019).

A atividade positiva dos flavonóides em estudos celulares *in vitro* e orgânicos *in vivo* são evidentes. Eles têm a propriedade de combater doenças e preservar a saúde por intermédio de diversas vias de sinalização e interações com células, proteger órgãos e sistemas, regular processos neurodegenerativos, proteger a capacidade cognitiva e neuromotora, e promover ações orgânicas para manutenção da homeostase e funções biológicas. Tais produtos naturais podem combater agentes invasores, retardar o envelhecimento e suprimir doenças oncológicas (Budzynska *et al.*, 2019; Yan *et al.*, 2019; Saafan *al.*, 2023).

Os flavonóides são compostos presentes em alimentos de origem vegetal. Entre as diversas substâncias classificadas como flavonóides, a rutina se destaca no meio científico por ser um produto natural e saudável que apresenta diversas vantagens metabólicas, orgânicas, terapêuticas e anticancerígenas. Ela é um dos polifenóis mais presentes em alimentos naturais de origem vegetal, os quais são muitos utilizados na alimentação humana. Os principais alimentos vegetais que contém rutina são: cebolas, toranja, laranjas, damascos, trigo sarraceno, frutas, uvas, raízes com alto teor de fibras, ameixas, cerejas e ameixas (Farha *et al.*, 2022; Muvhulawa *et al.*, 2022; Goyal, Verma, 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os flavonóides estão presentes em produtos naturais e podem ser obtidos por intermédio de uma alimentação balanceada e rica em vegetais. A rutina se destaca entre eles por sua capacidade de combater doenças, prover a saúde e regular o funcionamento de órgãos e sistemas. Igualmente, estudos realizados, como em pesquisas *in vitro* de células de gliomas tratadas com rutina, demonstraram que ela pode induzir a apoptose de unidades tumorais e combater vias e mecanismos intrínsecos ao desenvolvimento das neoplasias cerebrais. Esse produto natural demonstra ser indispensável nas terapias adjuvantes contra os tumores do sistema nervoso, como os gliomas. Isso porque, evidências científicas mostraram que a rutina tem a capacidade de promover a homeostase celular e orgânica e de regular adequadamente o desenvolvimento das células. Ela pode combater e tratar as neoplasias primárias advindas de células da glia, principalmente nos tumores de alto grau de malignidade e de invasibilidade.

REFERÊNCIAS

- AMMENDOLA S., BROGGI G., BARRESI V. IDH-mutant diffuse gliomas: tips and tricks in the era of genomic tumor classification. **Histol Histopathol.** v. 38, n.7, p. 739-753, Julho 2023. doi: 10.14670/HH-18-582.
- BUDZYNSKA B., FAGGIO C., KRUK-SLOMKA M., SAMEC D., NABAVI S. F., SUREDA A., DEVI K. P., NABAVI S. M. Rutin as Neuroprotective Agent: From Bench to Bedside. **Curr Med Chem.** v.26, n. 27, p. 5152-5164, 2019. doi: 10.2174/0929867324666171003114154.
- BYKOWSKI T., STEVENSON B. Aseptic Technique. **Curr Protoc Microbiol.** v. 56, n.1, p. e98, fev. 2020. doi: 10.1002/cpmc.98.
- CORRÒ C, NOVELLASDEMUNT L, LI VSW. A brief history of organoids. **Am J Physiol Cell Physiol.** v.319, n.1, p. C151-C165, jul. 2020. doi: 10.1152/ajpcell.00120.2020.
- DOBZYNSKA M., NAPIERALA M., FLOREK E. Flavonoid Nanoparticles: A Promising Approach for Cancer Therapy. **Biomolecules.** v. 10, n. 9, p. 1268, Set. 2020. doi: 10.3390/biom10091268.
- CHOI S. M., KIM B. C., CHO Y. H., CHOI K. H., CHANG J., PARK M. S., KIM M. K., CHO K. H., KIM J. K. Effects of Flavonoid Compounds on β -amyloid-peptide-induced Neuronal Death in Cultured Mouse Cortical Neurons. **Chonnam Med J.** v. 50, n. 2, p. 45-51, Ag. 2014. doi: 10.4068/cmj.2014.50.2.45.
- FARHAA. K., GAN R. Y., LI H. B., WU D. T., ATANASOV A. G., GUL K., ZHANG J. R., YANG Q. Q., CORKE H. The anticancer potential of the dietary polyphenol rutin: Current status, challenges, and perspectives. **Crit Rev Food Sci Nutr.** v. 62, n. 3, p.832-859, 2022. doi: 10.1080/10408398.2020.1829541.
- GALBRAITH K., SNUDERL M. Molecular Pathology of Gliomas. **Surg Pathol Clin.** v. 14, n. 3, p.379-386, Set. 2021. doi: 10.1016/j.path.2021.05.003.
- GANZ JC. High grade gliomas. **Prog Brain Res.** v. 268, n.1, p. 259-270, 2022. doi: 10.1016/bs.pbr.2021.10.035.
- GHANBARI-MOVAHED M., MONDAL A., FARZAEI M. H., BISHAYEE A. Quercetin- and rutin-based nano-formulations for cancer treatment: A systematic review of improved efficacy and molecular mechanisms. **Phytomedicine.** v. 97, p. 153909, mar. 2022. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153909.
- GHORBANI A. Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin. **Biomed Pharmacother.** v. 96, p. 305-312, dez. 2017. doi: 10.1016/j.biopha.2017.10.001.
- GOYAL J., VERMA P. K. An Overview of Biosynthetic Pathway and Therapeutic Potential of Rutin. **Mini Rev Med Chem.** v. 23, n. 14, p. 1451-1460, 2023. doi: 10.2174/1389557523666230125104101.
- LAI X., ZHANG Y., WU J., SHEN M., YIN S., YAN J. Rutin Attenuates Oxidative Stress Via PHB2-Mediated Mitophagy in MPP+-Induced SH-SY5Y Cells. **Neurotox Res.** v. 41, n. 3, p. 242-255, jun. 2023. doi: 10.1007/s12640-023-00636-5.
- LIMA I. S., SOARES É. N., NONAKA C. K. V., SOUZA B. S. F., DOS SANTOS B. L., COSTA S. L. Flavonoid Rutin Presented Anti-Glioblastoma Activity Related to the Modulation of Onco miRNA-125b Expression and STAT3 Signaling and Impact on Microglia Inflammatory Profile. **Brain Sci.** v. 14, n. 1, p. 90, jan 2024. doi: 10.3390/brainsci14010090.
- LIU H., XU Q., WUFUER H., LI Z., SUN R., JIANG Z., DOU X., FU Q., CAMPISI J., SUN Y. Rutin is a potent senomorphic agent to target senescent cells and can improve chemotherapeutic efficacy. **Aging Cell.** v. 23, n.1, p. e13921, jan. 2024. doi: 10.1111/ace1.13921 (A).

- LIU Y., SUN Z., DONG R., LIU P., ZHANG X., LI Y., LAI X., CHEONG H. F., WU Y., WANG Y., ZHOU H., GUI D., XU Y. Rutin ameliorated lipid metabolism dysfunction of diabetic NAFLD via AMPK/SREBP1 pathway. **Phytomedicine**. v. 126, p. 155437, abr. 2024. doi: 10.1016/j.phymed.2024.155437 (B).
- LUDWIG K., KORNBLUM H. I. Molecular markers in glioma. **J Neurooncol**. v. 134, n. 3, p. 505-512, set. 2017. doi: 10.1007/s11060-017-2379-y.
- LUO C., XU S., DAI G., XIAO Z., CHEN L., LIU Z. Tumor treating fields for high-grade gliomas. **Biomed Pharmacother**. v. 127, p. 110193, jul. 2020. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110193.
- MUVHULAWA N., DLUDLA P. V., ZIQUBU K., MTHEMBU S. X. H., MTHIYANE F., NKAMBULE B. B., MAZIBUKO-MBEJE S. E. Rutin ameliorates inflammation and improves metabolic function: A comprehensive analysis of scientific literature. **Pharmacol Res**. v. 178, p. 106163, abr. 2022. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106163.
- NASCIMENTO R. P., DOS SANTOS B. L., AMPARO J. A. O., SOARES J. R. P., DA SILVA K. C., SANTANA M. R., ALMEIDA ÁMAN., DA SILVA V. D. A., COSTA M. F. D., ULRICH H., MOURA-NETO V., LOPES G. P. F., COSTA S. L. Neuroimmunomodulatory Properties of Flavonoids and Derivates: A Potential Action as Adjuvants for the Treatment of Glioblastoma. **Pharmaceutics**. v. 14, n. 1, p. 116, jan.2022. doi: 10.3390/pharmaceutics14010116.
- SAAFAN S. M., MOHAMED S. A., NORELDIN A. E., EL TEDAWY F. A., ELEWA Y. H. A., FADLY R. S., AL JAOUNI S. K., EL-FAR A. H., ALSENOY A. A. Rutin attenuates D-galactose-induced oxidative stress in rats' brain and liver: molecular docking and experimental approaches. **Food Funct**. v.14, n.12, p. 5728-5751, jun. 2023. doi: 10.1039/d2fo03301a.
- ŚLEDZIŃSKA P., BEBYN M. G., FURTAK J., KOWALEWSKI J., LEWANDOWSKA M. A. Prognostic and Predictive Biomarkers in Gliomas. **Int J Mol Sci**. v. 22, n.19, p. 10373, set. 2021. doi: 10.3390/ijms221910373.
- SIROTKIN A.V. Positive effects of rutin on female reproduction. **Reprod Domest Anim**. v. 59, n. 2, p. e14540, fev. 2024. doi: 10.1111/rda.14540.
- THOMAS D. L. 2021 updates to the World Health Organization classification of adult-type and pediatric-type diffuse gliomas: a clinical practice review. **Chin Clin Oncol**. v.12, n.1, p. 7, fev. 2023. doi: 10.21037/cco-22-120.
- YAN X., HAO Y., CHEN S., JIA G., GUO Y., ZHANG G., WANG C., CHENG R., HU T., ZHANG X., JI H. Rutin induces apoptosis via P53 up-regulation in human glioma CHME cells. **Transl Cancer Res**. v.8, n.5, p.2005-2013, set. 2019. doi: 10.21037/tcr.2019.09.07.
- YE F., LV J., SHEN X., ZHANG J., ZONG Y., ZHU C., YANG Y., JIA K., JIANG Y., TANG Z. Rutin ameliorates inflammatory pain by inhibiting P2X7 receptor in mast cells. **J Physiol Biochem**. v. 79, n.2, p. 287-295, mai.2023. doi: 10.1007/s13105-022-00938-w.
- WHITE K., CONNOR K., CLERKIN J., MURPHY B. M., SALVUCCI M., O'FARRELL A. C., REHM M., O'BRIEN D., PREHN J. H. M., NICLOU S. P., LAMFERS M. L. M., VERREAULT M., IDBAIH A., VERHAAK R., GOLEBIEWSKA A., BYRNE A. T. New hints towards a precision medicine strategy for IDH wild-type glioblastoma. **Ann Oncol**. v. 31, n. 12, p. 1679-1692, dez. 2020. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2336.
- WU P. B., FILLEY A. C., MILLER M. L., BRUCE J. N. Benign Glioma (2023). **Adv Exp Med Biol**. v. 1405, p. 31-71, 2023. doi: 10.1007/978-3-031-23705-8_2.
- ZHANG W., ZHUANG A., GU P., ZHOU H., FAN X. A review of the three-dimensional cell culture technique: Approaches, advantages and applications. **Curr Stem Cell Res Ther**. v. 11, n. 4, p. 370-80, 2016. doi: 10.2174/1574888x11666160217154007.