

UNIVERSIDADE SÃO FRANCISCO  
Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde

**LIVIA DE RESENDE LOPES**

**INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS DA MALVIDINA NA  
PERMEABILIDADE INTESTINAL:  
CICATRIZAÇÃO E ANÁLISE TRANSCRIPTÔMICA EM CÉLULAS  
CACO-2 E ORGANOIDES INTESTINAIS HUMANOS**

Bragança Paulista  
2025

**LIVIA DE RESENDE LOPES – R.A.: 202429619**

**INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS DA MALVIDINA NA  
PERMEABILIDADE INTESTINAL:  
CICATRIZAÇÃO E ANÁLISE TRANSCRIPTÔMICA EM CÉLULAS  
CACO-2 E ORGANOIDES INTESTINAIS HUMANOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Raquel de Cássia dos Santos.

Bragança Paulista  
2025

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WI 420<br>L854i | <p>Lopes, Livia de Resende</p> <p>Investigação dos efeitos da malvidina na permeabilidade intestinal: cicatrização e análise transcriptômica em células caco-2 e organoides intestinais humanos / Livia de Resende Lopes. -- Bragança Paulista, 2025.</p> <p>78 p.</p> <p>Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação <i>Stricto Sensu</i> em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco.</p> <p>Orientação de: Raquel de Cássia Santos.</p> <p>1. Absorção intestinal. 2. Antocianinas. 3. Junções intercelulares. 4. Doenças inflamatórias intestinais. 5. Perfilamento da expressão gênica. I. Santos, Raquel de Cássia. II. Título.</p> |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Sistema de Bibliotecas da Universidade São Francisco – USF  
 Ficha catalográfica elaborada por: Isadora Ramalho Pelosi - CRB-8/11448



**LOPES, Livia de Resende.** "Investigação dos efeitos da malvidina na permeabilidade intestinal: cicatrização e análise transcriptômica em células caco-2 e organóides intestinais humanos". Dissertação defendida e aprovada no programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco em 29 de agosto de 2025 pela Banca examinadora constituída pelos(as) professores(as):

Prof(a). Dr(a). Raquel Girardello - Presidente  
Universidade São Francisco

Prof(a). Dr(a). Fernando Augusto de Lima Marson  
Universidade São Francisco

Maycon Tavares Emilio Silva  
(por videoconferência)  
Universidade de São Paulo

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Ramiro e Zulina, que dedicaram suas vidas a me proporcionar educação, cultivando em mim uma curiosidade incessante e um olhar questionador sobre o mundo, e por serem minha primeira e mais duradoura fonte de inspiração.

À minha mãe, que me ensinou o valor da persistência, a beleza da doçura e a importância da espiritualidade — luz e alicerce que me sustentaram nesta trajetória.

Ao meu pai, que me ensinou o poder da razão, a sabedoria nas decisões e o valor inabalável da honestidade — forças que me ampararam mesmo quando o caminho se fez de dúvidas e incertezas.

Ao Roberto, meu namorado e amor da minha vida, pela presença constante, pelo abraço seguro, por me ensinar a respirar fundo, enxergar o mundo com leveza, trazer clareza às ideias e por não permitir que eu acreditasse, nem por um instante, que não seria capaz.

Aos meus amigos e familiares, que estiveram ao meu lado, celebrando as vitórias, amenizando os momentos difíceis e lembrando-me que nenhuma conquista precisa ser trilhada sozinha.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à professora Raquel de Cássia Santos, pela orientação, por abrir-me as portas da ciência e da pesquisa, e por gerar em mim o entusiasmo de seguir esse caminho com dedicação; e à Universidade São Francisco e aos professores do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde por todo apoio e ensinamentos.

*“A ciência humana de maneira nenhuma nega a existência de Deus. Quando considero quantas e quão maravilhosas coisas o homem compreende, pesquisa e consegue realizar, então reconheço claramente que o espírito humano é obra de Deus, e a mais notável.”*

*Galileu Galilei*

## RESUMO

A conclusão do Projeto Microbioma Humano contribuiu para a realização de estudos aprofundados a respeito do intestino, permitindo correlacionar a manutenção da homeostase desse órgão com o surgimento de distúrbios e doenças, destacando sua importância para as demais funções do organismo. O epitélio intestinal permite ou limita a absorção de substâncias pelo mecanismo de transporte paracelular através das junções intercelulares, sendo essa função regulada pela permeabilidade. Alterações da permeabilidade intestinal podem ocorrer devido a disbiose, envelhecimento e hábitos alimentares, levando ao aumento da absorção de alérgenos e toxinas para a corrente sanguínea, possibilitando quadros de endotoxemia metabólica ou de inflamação crônica. Entretanto, a modulação da permeabilidade também pode ocorrer em condições fisiológicas, como resposta às necessidades do organismo. Os flavonoides, mais especificamente as antocianidinas, responsáveis pelos tons de vermelho ao azul em flores, frutas e vegetais, foram investigados por seu potencial terapêutico em várias condições patológicas. Dentro desse grupo, destaca-se a malvidina. Essa dissertação foi dividida em dois capítulos: o Capítulo 1, que revisa a literatura juntando dados de como as antocianinas podem reduzir a inflamação, disbiose e envelhecimento intestinal. E no Capítulo 2, utilizou-se uma linhagem celular Caco-2 em fenótipo duodenal e organoides intestinais humanos derivados de biópsias de indivíduos saudáveis para avaliar os efeitos da malvidina na integridade e reparação do epitélio intestinal. A malvidina aumentou significativamente a cicatrização de feridas *in vitro* em células Caco-2, reduzindo a área lesionada para 58% após 24 horas e para 32,6% após 48 horas, em comparação ao controle. Em colonoides intestinais humanos de indivíduos saudáveis, a redução foi observada já a partir de 6 horas, com uma porcentagem de área de lesão de 42%, alcançando 8,6% em 24 horas. A análise transcriptômica revelou modulação de genes relacionados à permeabilidade intestinal, incluindo BLNK, associado à ativação da via canônica do NF- $\kappa$ B; CREB3L3, ligado à resposta inflamatória de fase aguda; e GJB3, componente de junções intercelulares. Esses achados sugerem que a malvidina atua tanto na reparação física do epitélio quanto na modulação de vias moleculares envolvidas em inflamação e manutenção da coesão celular. Dessa forma, a malvidina reduziu áreas de lesão epitelial e modulou vias relacionadas à inflamação e à integridade das junções intercelulares, reforçando seu potencial terapêutico na manutenção da barreira intestinal. Estudos futuros devem validar esses efeitos e esclarecer seus mecanismos moleculares, visando aplicações clínicas no manejo de disfunções da permeabilidade intestinal.

**Palavras-chave:** Absorção Intestinal. Antocianinas. Doenças Inflamatórias Intestinais. Junções Intercelulares. Perfilamento da Expressão Gênica.



## ABSTRACT

The completion of the Human Microbiome Project contributed to in-depth studies of the intestine, allowing us to correlate the maintenance of homeostasis in this organ with the onset of disorders and diseases, highlighting its importance for other bodily functions. The intestinal epithelium allows or limits the absorption of substances through the paracellular transport mechanism through intercellular junctions, a function regulated by permeability. Changes in intestinal permeability can occur due to dysbiosis, aging, and dietary habits, leading to increased absorption of allergens and toxins into the bloodstream, potentially leading to metabolic endotoxemia or chronic inflammation. However, permeability modulation can also occur under physiological conditions, in response to the body's needs. Flavonoids, more specifically anthocyanidins, responsible for the red to blue hues in flowers, fruits, and vegetables, have been investigated for their therapeutic potential in various pathological conditions. Within this group, malvidin stands out. This dissertation is divided into two chapters: Chapter 1 reviews the literature, gathering data on how anthocyanins can reduce inflammation, dysbiosis, and intestinal aging. Chapter 2 uses a duodenal-phenotype Caco-2 cell line and human intestinal organoids derived from biopsies of healthy individuals to evaluate the effects of malvidin on intestinal epithelial integrity and repair. Malvidin significantly increased wound healing in vitro in Caco-2 cells, reducing the injured area to 58% after 24 hours and to 32.6% after 48 hours, compared to the control. In human intestinal colonoids from healthy individuals, the reduction was observed as early as 6 hours, with a percentage of injured area of 42%, reaching 8.6% at 24 hours. Transcriptomic analysis revealed modulation of genes related to intestinal permeability, including BLNK, associated with activation of the canonical NF- $\kappa$ B pathway; CREB3L3, linked to the acute-phase inflammatory response; and GJB3, a component of intercellular junctions. These findings suggest that malvidin acts both in the physical repair of the epithelium and in the modulation of molecular pathways involved in inflammation and maintenance of cellular cohesion. Thus, malvidin reduced areas of epithelial injury and modulated pathways related to inflammation and the integrity of intercellular junctions, reinforcing its therapeutic potential in maintaining the intestinal barrier. Future studies should validate these effects and clarify their molecular mechanisms, aiming for clinical applications in the management of intestinal permeability disorders.

**Keywords:** *Intestinal Absorption. Anthocyanins. Inflammatory Bowel Diseases. Intercellular Junctions. Gene Expression Profiling.*